

S-Imide mit basischen Seitenketten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Reinhold Pothmann

aus Mennighüffen

Marburg/Lahn 1977

S-Imide mit basischen Seitenketten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

**Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**



vorgelegt von

Reinhold Pothmann

aus Mennighüffen

Marburg/Lahn 1977



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg / Lahn

als Dissertation angenommen am:	13. Juli 1977
Tag der mündlichen Prüfung:	13. Juli 1977
Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Haake
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. B. Unterhalt

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut
für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittel-
chemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn
auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. M. Haake

Für seine großzügige Unterstützung und seinen
stets hilfreichen Rat möchte ich ihm an dieser
Stelle herzlich danken.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich
für ein Stipendium und Sachbeihilfen zu Dank
verpflichtet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1.	Meiner Mutter gewidmet	1
2.	Meiner Mutter gewidmet	2
3.	Meiner Mutter gewidmet	3
4.	Meiner Mutter gewidmet	4
5.	Meiner Mutter gewidmet	5
6.	Meiner Mutter gewidmet	6
7.	Meiner Mutter gewidmet	7
8.	Meiner Mutter gewidmet	8
9.	Meiner Mutter gewidmet	9
10.	Meiner Mutter gewidmet	10
11.	Meiner Mutter gewidmet	11
12.	Meiner Mutter gewidmet	12
13.	Meiner Mutter gewidmet	13
14.	Meiner Mutter gewidmet	14
15.	Meiner Mutter gewidmet	15
16.	Meiner Mutter gewidmet	16
17.	Meiner Mutter gewidmet	17
18.	Meiner Mutter gewidmet	18
19.	Meiner Mutter gewidmet	19
20.	Meiner Mutter gewidmet	20
21.	Meiner Mutter gewidmet	21
22.	Meiner Mutter gewidmet	22
23.	Meiner Mutter gewidmet	23
24.	Meiner Mutter gewidmet	24
25.	Meiner Mutter gewidmet	25
26.	Meiner Mutter gewidmet	26
27.	Meiner Mutter gewidmet	27
28.	Meiner Mutter gewidmet	28
29.	Meiner Mutter gewidmet	29
30.	Meiner Mutter gewidmet	30
31.	Meiner Mutter gewidmet	31
32.	Meiner Mutter gewidmet	32
33.	Meiner Mutter gewidmet	33
34.	Meiner Mutter gewidmet	34
35.	Meiner Mutter gewidmet	35
36.	Meiner Mutter gewidmet	36
37.	Meiner Mutter gewidmet	37
38.	Meiner Mutter gewidmet	38
39.	Meiner Mutter gewidmet	39
40.	Meiner Mutter gewidmet	40
41.	Meiner Mutter gewidmet	41
42.	Meiner Mutter gewidmet	42
43.	Meiner Mutter gewidmet	43
44.	Meiner Mutter gewidmet	44
45.	Meiner Mutter gewidmet	45
46.	Meiner Mutter gewidmet	46
47.	Meiner Mutter gewidmet	47
48.	Meiner Mutter gewidmet	48
49.	Meiner Mutter gewidmet	49
50.	Meiner Mutter gewidmet	50
51.	Meiner Mutter gewidmet	51
52.	Meiner Mutter gewidmet	52
53.	Meiner Mutter gewidmet	53
54.	Meiner Mutter gewidmet	54
55.	Meiner Mutter gewidmet	55
56.	Meiner Mutter gewidmet	56
57.	Meiner Mutter gewidmet	57
58.	Meiner Mutter gewidmet	58
59.	Meiner Mutter gewidmet	59
60.	Meiner Mutter gewidmet	60
61.	Meiner Mutter gewidmet	61
62.	Meiner Mutter gewidmet	62
63.	Meiner Mutter gewidmet	63
64.	Meiner Mutter gewidmet	64
65.	Meiner Mutter gewidmet	65
66.	Meiner Mutter gewidmet	66
67.	Meiner Mutter gewidmet	67
68.	Meiner Mutter gewidmet	68
69.	Meiner Mutter gewidmet	69
70.	Meiner Mutter gewidmet	70
71.	Meiner Mutter gewidmet	71
72.	Meiner Mutter gewidmet	72
73.	Meiner Mutter gewidmet	73
74.	Meiner Mutter gewidmet	74
75.	Meiner Mutter gewidmet	75
76.	Meiner Mutter gewidmet	76
77.	Meiner Mutter gewidmet	77
78.	Meiner Mutter gewidmet	78
79.	Meiner Mutter gewidmet	79
80.	Meiner Mutter gewidmet	80
81.	Meiner Mutter gewidmet	81
82.	Meiner Mutter gewidmet	82
83.	Meiner Mutter gewidmet	83
84.	Meiner Mutter gewidmet	84
85.	Meiner Mutter gewidmet	85
86.	Meiner Mutter gewidmet	86
87.	Meiner Mutter gewidmet	87
88.	Meiner Mutter gewidmet	88
89.	Meiner Mutter gewidmet	89
90.	Meiner Mutter gewidmet	90
91.	Meiner Mutter gewidmet	91
92.	Meiner Mutter gewidmet	92
93.	Meiner Mutter gewidmet	93
94.	Meiner Mutter gewidmet	94
95.	Meiner Mutter gewidmet	95
96.	Meiner Mutter gewidmet	96
97.	Meiner Mutter gewidmet	97
98.	Meiner Mutter gewidmet	98
99.	Meiner Mutter gewidmet	99
100.	Meiner Mutter gewidmet	100

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

Seite

A.	Einleitung	1
B.	S-Imide mit basischen Seitenketten am Stickstoff	3
I.	Darstellung tricyclischer Sulfoximide	5
1.	Umsetzung von tricyclischen Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure	5
2.	Sulfoximide aus N-Tosyl-sulfimiden	5
2.1	Darstellung tricyclischer N-Tosyl-sulfimide	6
2.2	Oxidation der tricyclischen N-Tosyl-sulfimide	12
3.	Reaktionen von Sulfoxiden mit O-Mesitylen- sulfonyl-hydroxylamin (MSH)	13
4.	Oxidation von Phenoxthin-S-imid-mesitylen- sulfonat (<u>28</u>)	17
II.	Versuche zur Darstellung von Phenoxthin-S,S- diimid	20
III.	Tricyclische N-Dialkylaminoethyl-sulfoximide	28
IV.	N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano- sulfoximid-bromide	31
1.	Darstellung der S,S-Diorgano-sulfoximide <u>2</u>	32
2.	Darstellung von N-Trimethylammoniummethyl- S,S-diorgano-sulfoximid-bromiden <u>53</u>	36
3.	Eigenschaften der N-Trimethylammoniummethyl- S,S-diorgano-sulfoximid-bromide <u>53</u>	40
4.	Spasmolytische Aktivität der N-Trimethylammonium- methyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide <u>53</u>	44

	Seite
C. S-Imide mit basischen Seitenketten am Schwefel	46
I. S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)aethyl-sulfoximide	47
1. Darstellung von S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)- aethyl-sulfoxiden	47
2. Darstellung von S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)- aethyl-sulfoximiden	49
II. S-Imide des Methionins	54
1. Umsetzung von Methionin	59
2. Umsetzung von Methioninmethylester (<u>64</u>)	60
3. Umsetzung von N-Benzyliden-methioninmethyl- ester (<u>65</u>)	61
3.1 Darstellung von N-Benzyliden-methionin- methylester (<u>65</u>)	62
3.2 Reaktion von N-Benzyliden-methioninmethyl- ester (<u>65</u>) mit t-Butylhypochlorit in Ammoniak	63
3.3 Diskussion möglicher Reaktionswege	65
3.4 Bildung der Harnstoffderivate von <u>66</u> und <u>70</u>	68
3.5 Hydrolyseversuche am Umsetzungsrückstand	72
4. Umsetzung von N-Benzoyl-methioninmethylester (<u>74</u>)	73
4.1 Darstellung von N-Benzoyl-methionin- methylester (<u>74</u>)	74
4.2 Reaktion von N-Benzoyl-methioninmethylester (<u>74</u>) mit t-Butylhypochlorit in Ammoniak zum Sulfodiimid	76
4.3 Addition an Phenylisocyanat	78
4.4 Cyclisierung von N-Benzoyl-methionin- methylester-sulfodiimid (<u>75</u>)	80

	Seite
4.5 Hydrolytische und reduktive Spaltung von 1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro- 1,2-thiazin-1-imid (<u>77</u>)	83
5. Darstellung von t-Butoxycarbonyl-methionin- methylester-sulfodiimid (<u>87</u>) und N-Carbobenz- oxy-methioninbenzylester-sulfodiimid (<u>88</u>)	86
5,1 Synthese von N-Boc-Methioninmethylester (<u>84</u>) und Cbo-Methioninbenzylester (<u>86</u>)	87
5.2 Umsetzung zu den Sulfodiimiden <u>87</u> und <u>88</u>	89
5.3 Cyclisierung der Sulfodiimide <u>87</u> und <u>88</u>	90
5.4 Versuche zur Schutzgruppenabspaltung an den Heterocyclen <u>89</u> und <u>90</u>	93
6. Darstellung und Charakterisierung von β -Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal- sulfodiimid (<u>95</u>)	97
D. Zusammenfassung	102

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen	107
N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin-S-imid (<u>16</u>)	108
N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (<u>17</u>)	109
10-(p-Toluolsulfonylamido)-thioxanthen (<u>18</u>)	109
Thioxanthen-S,S-oximid (<u>27</u>)	110
Phenoxthin-S-imid-mesitylsulfonat (<u>31</u>)	111

	Seite
Phenoxthin-S,S-oximid (<u>32</u>)	112
N-Acetyl-phenthiazin-S-imid-mesitylensulfonat (<u>33</u>)	113
Phenoxthin-S-imid (<u>34</u>)	114
Umsetzung von Phenoxthin-S-imid (<u>34</u>) mit Tosylazid zum Betain <u>36</u>	115
Thermische Zersetzung von <u>36</u>	116
N-Benzoyl-phenoxthin-S-imid (<u>42</u>)	117
Alkalische Spaltung von <u>36</u>	118
N-Trimethylammoniumaethyl-phenoxthin-S,S-oximid- bromid (<u>46</u>)	119
Allgemeine Darstellungsvorschrift für S,S-Diorgano- sulfoximide <u>2</u>	120
S-Phenyl-S-cyclohexyl-sulfoximid (<u>2h</u>)	121
S,S-bis(p-Tolyl)-sulfoximid (<u>2i</u>)	121
S,S-bis(p-Methoxyphenyl)-sulfoximid (<u>2k</u>)	122
S,S-bis(p-Chlorphenyl)-sulfoximid (<u>2l</u>)	123
S,S-Dibenzyl-sulfoximid (<u>2g</u>)	124
Allgemeine Darstellungsvorschrift für N-Trimethyl- ammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide <u>53</u>	125
N-Trimethylammoniummethyl-tetrahydrothiophen- S,S-oximid-bromid (<u>53a</u>)	126
N-Trimethylammoniummethyl-S-phenyl-S-methyl- sulfoximid-bromid (<u>53b</u>)	127
N-Trimethylammoniummethyl-S-phenyl-S-cyclohexyl- sulfoximid-bromid (<u>53c</u>)	127
N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diphenyl- sulfoximid-bromid (<u>53d</u>)	128

	Seite
N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-tolyl)- sulfoximid-bromid (<u>53e</u>)	129
N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-methoxyphenyl)- sulfoximid-bromid (<u>53f</u>)	130
N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-chlorphenyl)- sulfoximid-bromid (<u>53g</u>)	131
N-Trimethylammoniummethyl-phenoxthin-S,S- oximid-bromid (<u>53h</u>)	132
Allgemeine Darstellungsvorschrift für S-Phenyl- S-(β -dialkylamino)aethyl-sulfoxide <u>56</u>	133
S-Phenyl-S-(β -dimethylamino)aethyl-sulfoxid (<u>56a</u>)	133
S-Phenyl-S-(β -diaethylamino)aethyl-sulfoxid (<u>56b</u>)	134
S-Phenyl-S-(β -diisopropylamino)aethyl-sulfoxid (<u>56c</u>)	135
S-Phenyl-S-(β -pyrrolidino)aethyl-sulfoxid (<u>56d</u>)	135
Allgemeine Darstellungsvorschrift für S-Phenyl- S-(β -dialkylamino)aethyl-sulfoximide <u>54</u>	136
S-Phenyl-S-(β -dimethylamino)aethyl-sulfoximid (<u>54a</u>)	138
S-Phenyl-S-(β -diaethylamino)aethyl-sulfoximid (<u>54b</u>)	139
S-Phenyl-S-(β -diisopropylamino)aethyl-sulfoximid (<u>54c</u>)	139
S-Phenyl-S-(β -pyrrolidino)aethyl-sulfoximid (<u>54d</u>)	140
S-Phenyl-S-(β -trimethylammonium)aethyl-sulfoximid- jodid (<u>59</u>)	141
N-Trimethylammoniumaethyl-S-phenyl-S-(β -pyrrolidino- methyl)aethyl-sulfoximid-dibromid (<u>61</u>)	142
N-Benzyliden-methioninmethylester (<u>65</u>)	143

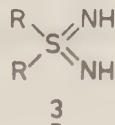
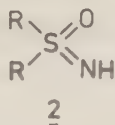
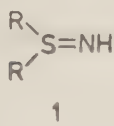
	Seite
Allgemeine Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide	143
N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (<u>66</u>)	144
N',N"-bis(Phenylcarbamoyl)-N-benzyliden-methionin- methylester-sulfodiimid (<u>71</u>)	145
N-Phenylcarbamoyl-1-methyl-3-methoxycarbonyl- 1,2-thiazolin(Δ -1)-1-imid (<u>72</u>)	146
N-Benzoyl-L-methioninmethylester (<u>74</u>)	147
N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid (<u>75</u>)	148
N',N"-bis(Phenylcarbamoyl)-N-benzoyl-methionin- methylester-sulfodiimid (<u>76</u>)	149
1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro- 1,2-thiazin-1-imid (<u>77</u>)	150
Hydrolytische Spaltung von <u>77</u>	152
Reduktive Spaltung von <u>77</u>	154
N-Boc-Methioninmethylester (<u>84</u>)	156
N-Boc-Methioninmethylester-sulfodiimid (<u>87</u>)	157
N-Cbo-Methioninbenzylester-sulfodiimid (<u>88</u>)	158
1-Methyl-3-oxo-4-t-butoxycarbamoyl-3,4,5,6-tetra- hydro-1,2-thiazin-1-imid (<u>89</u>)	159
1-Methyl-3-oxo-4-benzoxycarbamoyl-3,4,5,6-tetra- hydro-1,2-thiazin-1-imid (<u>90</u>)	159
Saure Hydrolyse von <u>89</u> zum α -t-Butoxycarbamoyl- γ - butyrolacton (<u>91</u>)	160
Acidolytische Spaltung von <u>89</u> in trockenem Methanol zu α -Amino- γ -butyrolactonhydrochlorid (<u>79</u>)	162

	Seite
Umsetzung von <u>90</u> mit Triaethylsilan zu N-Triaethyl- silyl-1-methyl-3-oxo-4-benzoxycarbamoyl-3,4,5,6- tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (<u>93</u>)	162
β -Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal- sulfodiimid (<u>95</u>)	164
1-(3'-Diaethoxypropyl)-1-methyl-1,2,5-thiadiazol- 3,4-dion (<u>97</u>)	165
Literaturverzeichnis	167

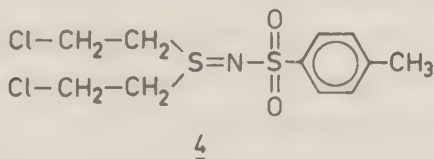
Theoretischer Teil

A. Einleitung

Zu den S-Imiden zählen u.a. folgende drei Verbindungstypen: Sulfimide 1⁺⁾ , Sulfoximide 2⁺⁾ und Sulfodiimide 3⁺⁾ . Sie leiten sich formal von den Sulfoxiden bzw. Sulfonen ab, bei denen der Sauerstoff durch die isoelektronische NH-Funktion ersetzt ist.



Als erstes Sulfimid wurde 1917 von Raper ¹⁾ β,β -Dichlor-diäthyl-N-tosyl-sulfimid (4) aus Chloramin T und dem entsprechenden Sulfid dargestellt.



⁺⁾ In der Literatur findet sich eine Vielzahl verschiedener Bezeichnungen,

a) für Sulfimide: Sulfilimin, Sulfidimin, Sulfimin und Iminosulfuran

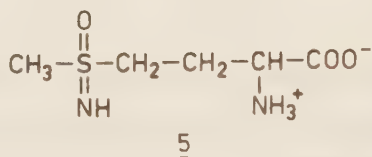
b) für Sulfoximide: Sulfoximin, Sulfoxidimin, Sulfonmonoimin, Oxysulfidimin, Oxysulfinimin und Iminooxysulfuran

c) für Sulfodiimide: Iminosulfinimin, Sulfodiimin, Sulfondiimid und Schwefeldiimin.

Die hier gewählte Nomenklatur folgt den IUPAC-Regeln "Nomenclature of Organic Chemistry", Rule C-633, Butterworth London (1965)

Daran schlossen sich eingehende Untersuchungen dieser neuen Verbindungsklasse an, die zunächst auf N-substituierte Sulfimide wie N-Sulfonyl- ^{2,3)} und N-Acyl-sulfimide ⁴⁾ beschränkt blieben. Erst 1958 gelang es Appel ⁵⁾, N-unsubstituierte ("freie") Sulfimide darzustellen und zu isolieren.

Die Sulfoximide 2 wurden 1949 von Bentley ⁶⁾ und 1950 von Reiner ⁷⁾ beschrieben. Beide Arbeitsgruppen isolierten unabhängig voneinander Methionin-sulfoximid (5) ⁺ als toxischen Faktor aus Weizenmehl, dem Stickstofftrichlorid als Mehlbleiche zugesetzt war.



Die anschließende Synthese von 2 ⁸⁾ aus Methionin und Stickstoffwasserstoffsäure und Ausdehnung dieser Methode auf eine Vielzahl von Thioaethern ⁹⁾ eröffneten ein weites Feld neuer synthetischer Anwendungsmöglichkeiten ¹⁰⁾.

Die Sulfodiimide 3 schließlich stellen das jüngste Glied der S-Imide dar; ihre Darstellung gelang 1964 Cogliano und Braude ¹¹⁾ durch Umsetzen eines Chloramin-Ammoniak-Gasgemisches mit Thioaethern.

⁺) Die korrekte Nomenklatur für 5 wäre m. E. Methionin-S,S-oximid. Da in der Literatur diese Bezeichnung nicht gebräuchlich ist und auch die Oxide des Methionins als Methionin-sulfoxid (statt Methionin-S-oxid) bzw. Methionin-sulfon (statt Methionin-S,S-dioxid) bezeichnet werden, wurde diese Nomenklatur beibehalten.

B. S-Imide mit basischen Seitenketten am Stickstoff

N,N-Dialkylaminoalkyl-S,S-diphenyl-sulfoximide 6 wurden 1970 von Satzinger und Stoss ¹²⁾ als erste S-Imide mit basischen Seitenketten am Stickstoff beschrieben. Die Verbindungen, in Analogie zur "Spasmolytischen Formel" ¹³⁾ (Abb.1) entwickelt, zeigen z.T. erstaunliche pharmakodynamische Polyvalenz.

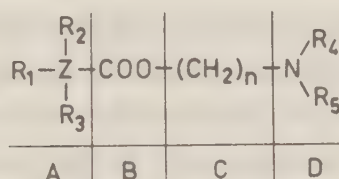
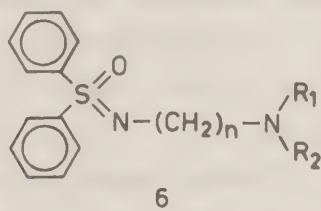


Abb. 1: "Spasmolytische Formel" (A = lipophiler Rest, B = Brücke, C = Kette, D = kationische Gruppe, Z = Zentralatom)

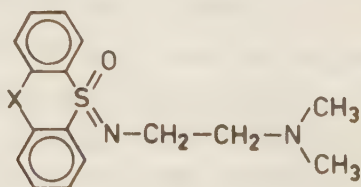


In den Verbindungen 6 bildet Schwefel das Zentralatom Z des lipophilen Restes A, als Brücke B fungiert der Imidstickstoff, und die Kette C besteht aus zwei oder drei Kohlenstoffatomen, die verzweigt oder unverzweigt sind. Die Reste der kationischen Gruppe D werden in der Regel paarweise von niedrigen Alkylresten repräsentiert.

In pharmakologischen Untersuchungen erwies sich, daß maximale spasmolytische Aktivität dann zu erreichen ist, wenn die Kette

C aus zwei Kohlenstoffatomen besteht und die Reste R_1 und R_2 Methyl bzw. Aethyl sind. Quaternierung am Stickstoff bleibt ohne Einfluß auf die neurotrope Wirkung, setzt jedoch die muskultrope Aktivität herab. Daneben treten ausgeprägte Antihistamin- und broncholytische Wirkung auf, ebenso Antiserotoninaktivität. Die Phenylreste des lipophilen Restes A wurden aufgrund experimenteller Erfahrungen Barlows ¹⁴⁾ nicht verändert, der durch partiellen Austausch der Protonen der Acylgruppe von Acetylcholin zeigen konnte, daß Substituenten mit steigender Raumerfüllung zu besonders ausgeprägter antagonistischer Wirkung führen. Die Arylreste nehmen in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein, da sie durch starke van der Waals'sche Wechselwirkungen mit dem Rezeptorprotein besonders fest gebunden werden.

Die Ergebnisse von Satzinger und Stoss sollten zunächst für tricyclische Systeme am lipophilen Rest A durch Synthese von N-Dimethylaminoethyl-tricyclo-sulfoximiden 7 überprüft werden. Dies ergab sich aus dem Postulat, daß die Abschirmung der Rezeptoren um so größer sein soll, je mehr sich die Phenylreste und das Zentralatom Z in einer Ebene anordnen können ¹²⁾. Das relativ planare tricyclische System sollte diese Forderung weitgehend erfüllen.



I. Darstellung tricyclischer Sulfoximide

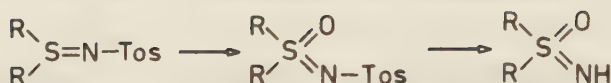
1. Umsetzung von tricyclischen Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure

Die älteste, bis heute aber noch gebräuchlichste Methode zur Darstellung von Sulfoximiden ist die Umsetzung von Sulfoxiden mit Stickstoffwasserstoffsäure in der Art einer Schmidt-Reaktion ^{9,15)}. Dazu gibt man zu einem kräftig gerührten Gemisch aus Sulfoxid, Chloroform und konzentrierter Schwefelsäure bei 45-50°C in kleinen Anteilen Natriumazid, läßt ca. 12 Stunden reagieren und arbeitet anschließend basisch auf.

Die Umsetzung der eingesetzten tricyclischen Verbindungen Thioxanthen-, Phenoxthin- und N-Acetyl-phenthiazin-S-oxid (8-10) führt unter diesen Bedingungen jedoch nicht zu den gewünschten Sulfoximiden. Vielmehr tritt unter intensiver Verfärbung der Reaktionsansätze Polymerisation ein.

2. Sulfoximide aus N-Tosyl-sulfimiden

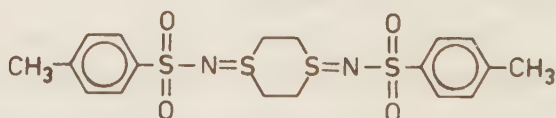
Eine andere Möglichkeit, Sulfoximide darzustellen, zeigt Schema I. Dabei geht man von N-Tosyl-sulfimiden aus, die sich zu N-Tosyl-sulfoximiden oxidieren lassen und bei der anschließenden sauren Hydrolyse die freien Sulfoximide bilden ¹⁶⁾.



Schema I

2.1 Darstellung tricyclischer N-Tosyl-sulfimide

N-Tosyl-sulfimide sind, wie eingangs erwähnt, die am längsten bekannten S-Imide. Sie lassen sich teilweise schon bei Raumtemperatur durch Schütteln der Thioaether mit einer konzentrierten, wäßrigen Chloramin T-Lösung als gut kristallisierende Verbindungen darstellen ²⁾. Sterisch anspruchsvollere Sulfide erfordern längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen; so muß man z.B. zur Darstellung von N,N'-bis(Tosyl)-1,4-dithian-diimid (11) die alkalische Lösung des Sulfids mit Chloramin T ca. 60 Minuten am Rückfluß erhitzen. Die Reaktion läßt sich, wie Leandri und Spinelli ¹⁷⁾ zeigen konnten, nicht auf Sulfoxide übertragen.



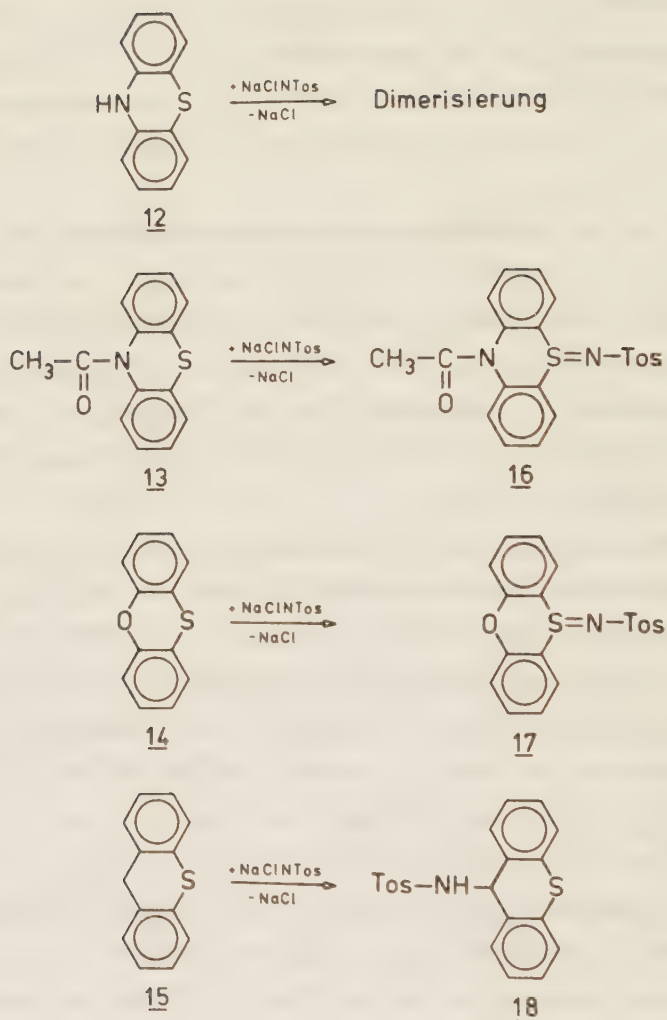
11

Kucsman und Mitarbeiter ¹⁸⁾ setzten Thioaether mit elektro-
nenziehenden und elektronenliefernden Substituenten um und
interpretierten aus den Ergebnissen die Sulfimid-Bildung als
nucleophile Substitution des Chloramin T. Ihre Untersuchungen
wurden von Tsufihara und Mitarbeitern ¹⁹⁾ bestätigt und er-
gänzt.

Keynon schlägt als Reaktionsmechanismus die Bildung von Tosyl-
nitren aus Chloramin T vor ²⁰⁾, das elektrophil den Schwefel
angreift. Diese Vermutung wird durch Arbeiten von Horner und
Christmann ²¹⁾ gestützt, die Sulfonylazide und Thioaether in
Gegenwart von ultraviolettem Licht oder thermolytisch unter
Stickstoffabspaltung zu N-Sulfonyl-sulfimiden in Ausbeuten
von 48-55 % umsetzten.

Zur Darstellung der bisher unbekannten tricyclischen N-Tosyl-
sulfimide wurden zunächst Versuche in wäßrigen bzw. Aceton-
Lösungen durchgeführt. Dabei trat außer Zersetzung des Chlor-
amin T zu p-Toluolsulfonamid und Natriumchlorid keine Reaktion
ein. Erst beim Übergang zu Acetonitril als Lösungsmittel konnte
durch Erhitzen am Rückfluß innerhalb von 2-3 Stunden Reaktion
beobachtet werden. Der Verbrauch des Chloramin T wurde durch
Tüpfeln auf Kaliumjodid-Stärke-Papier kontrolliert.

Von den eingesetzten Verbindungen 12-15 (Schema II) gingen
lediglich N-Acetyl-phenthiazin (13) und Phenoxthin (14) die
gewünschte Reaktion ein und bildeten die N-Tosyl-sulfimide 16
und 17.



Schema II: Umsetzungen von tricyclischen Thioaethern mit Chloramin T (NaClNTos)

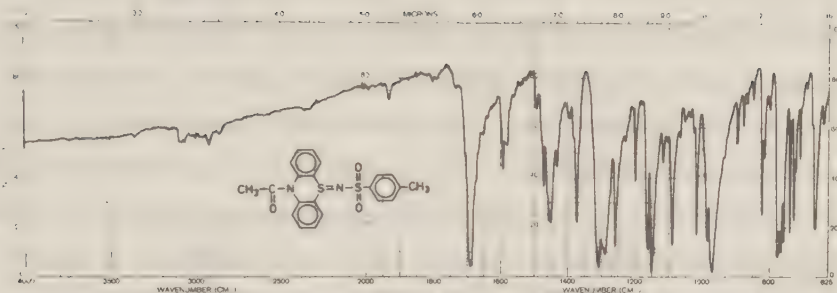
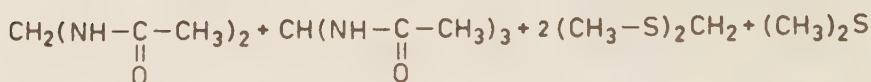
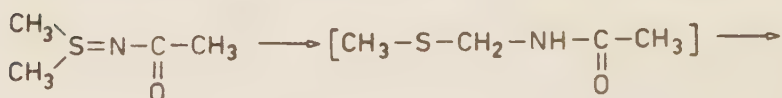


Abb. 2: IR-Spektrum von N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin-S-imid (16) in KBr

Ihre IR-Spektren (Abb.2) zeigen intensive Banden bei 1280-1300 cm^{-1} für die asymmetrische und 1140-1150 cm^{-1} für die symmetrische SO_2 -Schwingung. Weiterhin tritt eine intensive Absorption bei 970 bzw. 925 cm^{-1} auf, die in Lage und Intensität mit den von Kucsman ²²⁾ beschriebenen $\text{S}=\text{N}$ -Banden übereinstimmt. In Abhängigkeit der Reste am Schwefel und dem Rest an der Sulfongruppe treten intensive $\text{S}=\text{N}$ -Absorptionen zwischen 900 und 1020 cm^{-1} auf. Aus ihrer Lage läßt sich Doppelbindungscharakter für die $\text{S}=\text{N}$ -Bindung ableiten, die bei den S,S-Diarylderivaten schwache, aber ausgeprägtere Konjugation zwischen den aromatischen Resten vermuten läßt als bei den analogen Sulfoxiden ²³⁾.

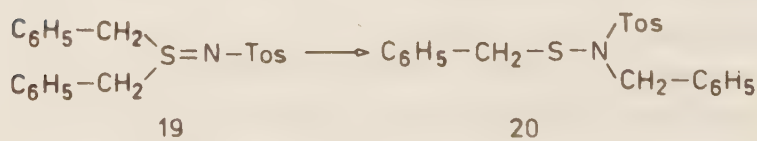
Die Oxidation von Phenthiazin mit Chloramin T führt zum Dimerisierungsprodukt. Thioxanthen wird vom Chloramin T nicht wie erwartet am Schwefel angegriffen, sondern unter Bildung von 10-(p-Toluolsulfonylamido)-thioxanthen (18) an der Methylengruppe substituiert.

Neben einem direkten Angriff auf die Methylengruppe kann auch zunächst die Bildung des erwarteten N-Tosyl-thioxanthen-S-imids diskutiert werden, das sich thermisch in 18 umlagert. H. Kise ²⁴⁾ beobachtete bei der thermischen Zersetzung von N-Acetyl-dimethyl-sulfimid die Bildung von 1,1-bis(N-Acetyl-amino)-methan, 1,1,1-tris(N-Acetyl-amino)-methan, bis(Methylthio)-methan und Dimethylsulfid, deren Auftreten nur aus entstandenem N-(Methylthiomethyl)-acetamid durch Stevens-Umlagerung zu erklären ist (Schema III).



Schema III

Ähnliche Umlagerungen für N-Tosyl-sulfimide werden von Ash und Challenger ²⁵⁾ beschrieben, z.B. die Umlagerung von N-Tosyl-dibenzyl-sulfimid (19) zum tertiären Amid 20. Die Reaktionen laufen z.T. schon bei Raumtemperatur ab.



Für die Struktur 18 sprechen neben der Elementaranalyse vor allem die spektroskopischen Daten. Im IR-Spektrum (Abb.3) lassen sich eine scharfe NH-Absorption bei 3270 cm^{-1} und Sulfon-Banden bei 1330 und 1160 cm^{-1} erkennen. Dagegen fehlt zwischen 900 und 1020 cm^{-1} eine intensive Bande, die einer S=N-Schwingung zuzuordnen wäre.

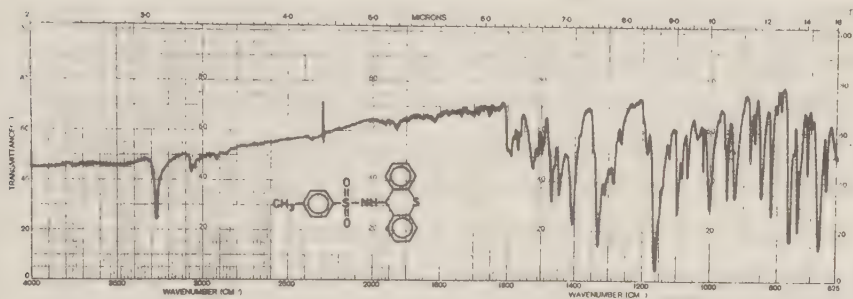


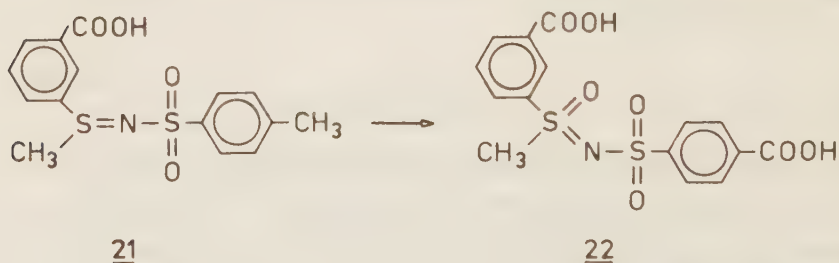
Abb. 3: IR-Spektrum von 10-(p-Toluolsulfonylamido)-thioxanthen (18) in KBr

Das ^1H -NMR-Spektrum ^{+) zeigt neben der p-Methylgruppe bei 2,30 ppm und den aromatischen Protonen zwischen 7,10 und 7,83 ppm jeweils ein Dublett bei 5,27 und 8,75 ppm, deren Integrale je einem Proton entsprechen. Ihre Resonanzsignale lassen sich dem Methin- und Amidproton zuordnen, ihre Nachbarschaft wurde durch Spinentkopplung bestätigt.}

^{+) Die Verschiebungswerte der ^1H -NMR-Spektren sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ -Skala (TMS als innerer Standard).}

2.2 Oxidation der tricyclischen N-Tosyl-sulfimide

Die direkte Oxidation von Sulfimiden deutet einen attraktiven Weg zur Darstellung von Sulfoximiden an, konnte bisher jedoch nur in wenigen Fällen realisiert werden. Erfolgreich waren Versuche mit Kaliumpermanganat im Basischen für die Synthese von N-Tosyl-dimethyl-sulfoximid ¹⁶⁾ und N-Sulfonyl-S-phenyl-S-methyl-sulfoximiden ²⁶⁾. Der elektrophile Charakter der Reaktion führt bei elektronenziehenden Substituenten am Schwefel anscheinend zur Reaktionsträgheit. Bei schärferen Bedingungen tritt Oxidation an anderen Teilen des Moleküls ein. N-Tosyl-S-m-carboxyphenyl-S-methyl-sulfimid (21) wird beispielsweise unter gleichzeitiger Oxidation der p-Methylgruppe in N-p-Carboxyphenylsulfonyl-S-m-carboxyphenyl-S-methyl-sulfoximid (22) überführt.



Als weiteres Beispiel der Oxidation eines N-Tosyl-sulfimids beschreiben Rayner und Mitarbeiter ²⁷⁾ die Umsetzung von N-Tosyl-S-p-tolyl-S-methyl-sulfimid mit m-Chlorperbenzoesäure in Gegenwart von Natriumcarbonat. Auch diese Methode konnte nicht auf N-Tosyl-sulfimide allgemein ausgeweitet werden.

Oxidation von N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin-S-imid (16) und N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (17) zu den entsprechenden Sulfoximiden war nach beiden Methoden nicht möglich, auch längere Reaktionsdauer führte nicht zur Umsetzung. Dies steht im Einklang mit Beobachtungen von S. Oae, daß N-Tosyl-diaryl-sulfimide der Oxidation nicht zugänglich sind, sondern vielmehr ein aliphatischer Substituent am Schwefel dazu notwendig ist ²⁸⁾.

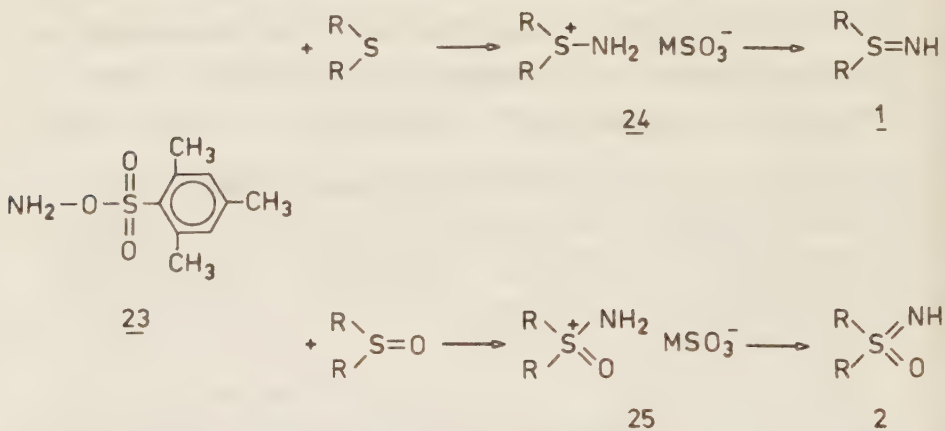
Beim Übergang zu sauren Reaktionsbedingungen bildeten sich Sulfone. Sulfimide hydrolysieren in wäßrigen Säuren verhältnismäßig leicht zu Sulfoxiden ²⁹⁾ und können in Gegenwart von Oxidationsmitteln Sulfone bilden.

3. Reaktionen von Sulfoxiden mit O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin (MSH)

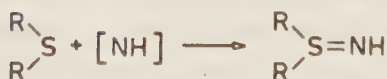
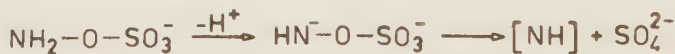
Tamura und Mitarbeiter ^{30,31)} fanden, daß O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin (23) als Aminierungsreagenz für Sulfide und Sulfoxide besonders geeignet ist und zur Darstellung von Sulfimiden und Sulfoximiden allgemein angewendet werden kann. Die Reaktion verläuft meist exotherm und in guten Ausbeuten, wenn man 23 mit dem betreffenden Thioaether bzw. Sulfoxid in trockenem Methylenchlorid mehrere Stunden bei Raumtemperatur rührt. Entstandenes Mesitylensulfonat ^{+) 24} bzw. 25 wird durch Zusatz von Aether oder Petrolaether ausgefällt und mit wäßriger Natronlauge zu 1

^{+) Im folgenden wird das Mesitylensulfonatanion formelmäßig mit MSO_3^- abgekürzt.}

bzw. 2 deprotoniert. Tamura stellte auf diese Weise eine Vielzahl verschiedener Sulfimid-mesitylensulfonate in Ausbeuten von 72-90 % und Sulfoximid-mesitylensulfonate in Ausbeuten von 64-100 % dar.

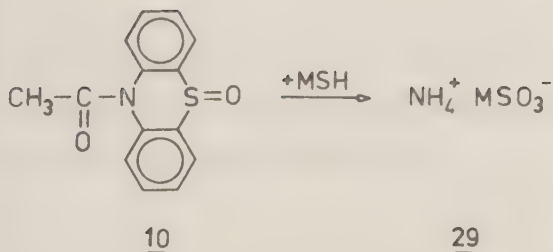
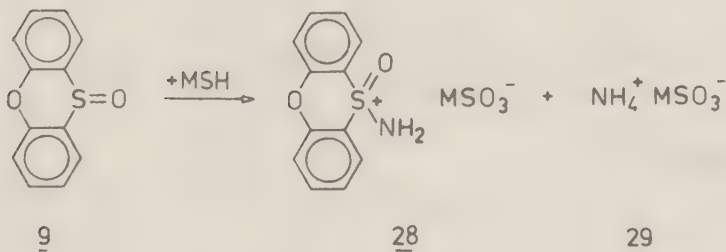
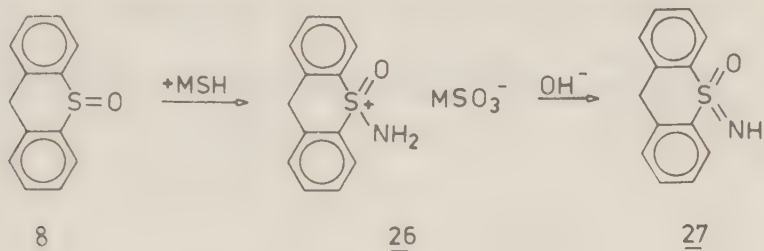


Eine ähnliche Umsetzung gelang 1958 Appel und Mitarbeitern ⁵⁾, die Dimethyl- und Diaethylsulfid mit Hydroxylamin-sulfonsäure in Gegenwart von Natriummethylat in die entsprechenden Sulfimide überführten. Die Reaktion wurde von den Autoren als nucleophile Addition von Nitren an Thioaether formuliert (Schema IV).

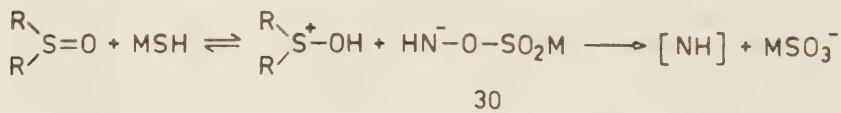


Schema IV

Die Umsetzung der tricyclischen Sulfoxide 8-10 mit MSH führte nur beim Thioxanthen-S-oxid in guter Ausbeute zum Sulfoximid-mesitylensulfonat 26, das sich mit wäßriger Natronlauge zum freien Sulfoximid 27 deprotonieren ließ. Phenoxthin-S,S-oximid-mesitylensulfonat (28) ließ sich lediglich in 3 %iger Ausbeute neben Ausgangssulfoxid und Ammoniummesitylensulfonat (29) isolieren, während bei N-Acetyl-phenthiazin-S-oxid (10) keine Imid-Bildung beobachtet werden konnte und neben Ausgangsprodukt nur 29 isoliert wurde.



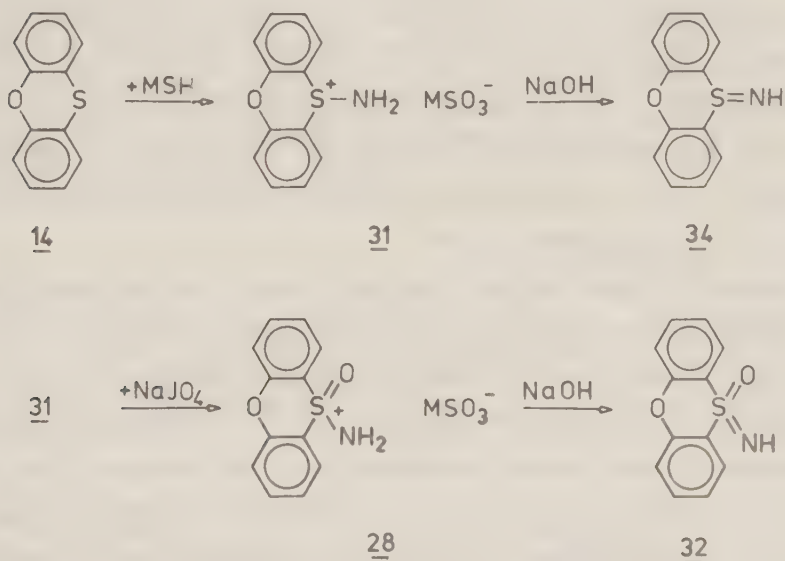
Bei den Sulfoxiden 9 und 10, deren Nucleophilie aufgrund des aromatisch-tricyclischen Systems offenbar gering ist, tritt somit gleichzeitig eine Zersetzung des Aminierungsreagenzes ein. Sie kann als basenkatalysierte Reaktion angesehen werden, wobei MSH - möglicherweise über den Sulfoxid-Sauerstoff und unterstützt durch den +M-Effekt der o-ständigen, basischen Heteroatome - zum Anion 30 deprotoniert wird, das sich unter Nitrenabspaltung stabilisiert. Nitren disproportioniert bekanntlich zu Stickstoff und Ammoniak ³²⁾, der als stärkere Base das Proton vom Sulfoxid übernimmt (Schema V).



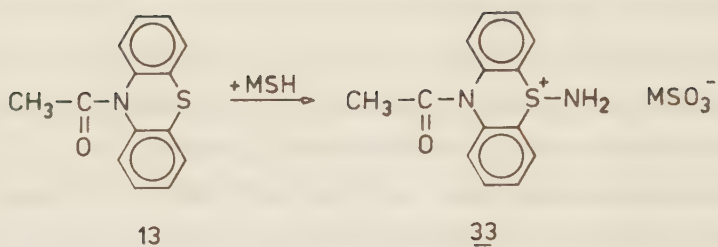
Schema V

4. Oxidation von Phenoxthin-S-imid-mesitylsulfonat (28)

Im Gegensatz zum Sulfoxid 9 läßt sich Phenoxthin (14) gut mit MSH aminieren. Das gebildete Mesitylsulfonat 31 wird bei Raumtemperatur in 50 %igem Methanol innerhalb von 60 Minuten durch Natriummetaperjodat zu 28 oxidiert und mit 10 %iger, wäßriger Natronlauge zum Phenoxthin-S,S-oximid (32) deprotoniert.



Eine entsprechende Reaktion für N-Acetyl-phenthiazin (13) verläuft nur bis zum N-Acetyl-phenthiazin-S-imid-mesitylsulfonat (33), während die Oxidation nur zu farbigen, nicht definierten Verbindungen führt.

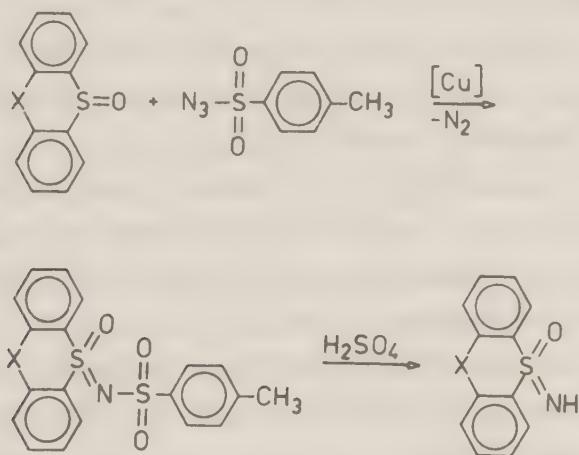


Das freie Phenoxthin-S-imid (34) gewinnt man aus 31 durch Behandeln mit wäßriger Natronlauge. Es bildet weiße, verhältnismäßig stabile Kristalle, die mit einem halben Mol Wasser kristallisieren. Das Wasser nimmt vermutlich die 4. Koordinationsstelle des Schwefels ein. Struktur 34 konnte sowohl spektroskopisch als auch chemisch durch Umsetzen zum N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (17) gesichert werden.

Versuche, weitere tricyclische Sulfoximide nach dem neuen Syntheseweg der Oxidation von Sulfimid-mesitylensulfonaten darzustellen, erübrigten sich nach der Veröffentlichung dieser Verbindungen durch Satzinger und Stoss ^{33,34}). Sie beschreiben die Synthese tricyclischer Sulfoximide nach drei Methoden, von denen zwei prinzipiell mit den von mir bereits durchgeführten Reaktionen übereinstimmen. Die praktische Durchführung der Umsetzung von MSH mit einem Sulfoxid bzw. Thioaether bezieht sich jeweils auf die grundlegenden Arbeiten von Tamura und Mitarbeitern ³⁰) und führen somit zu den gleichen Ergebnissen. Dagegen gelingt Satzinger und Stoss die Oxidation der Mesitylensulfonate in Eisessig als Lösungsmittel in vergleichsweise schlechteren Ausbeuten.

Dies ist auf das Lösungsmittel Eisessig zurückzuführen, in dem die Reaktionsdauer erheblich länger und damit wohl die Reaktivität herabgesetzt ist. Störend wirken weiterhin das erhebliche Lösungsmittelvolumen und vor allem die Tatsache, daß beim Freisetzen des Sulfoximids zunächst die Essigsäure (ca. 60 ml / 0,01 Mol Sulfoxid) neutralisiert werden muß.

Die dritte Möglichkeit der Darstellung tricyclischer Sulfoximide, die z.T. nach den oben beschriebenen Methoden nicht zugänglich sind, besteht nach Satzinger und Stoss in der kupferkatalysierten Umsetzung von Sulfoxiden mit Tosylazid und anschließenden sauren Hydrolyse (Schema VI). Diese Reaktionsfolge wurde erstmals von Kwart und Kahn ³⁵⁾ für Dimethyl-sulfoximid beschrieben.



Schema VI

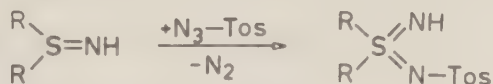
II. Versuche zur Darstellung von Phenoxthin-S,S-diimid

Im Gegensatz zu tricyclischen Sulfoximiden ist bisher kein Vertreter eines S,S-Diimids dieses Typs bekannt. Dies ist in der schwierigen Zugänglichkeit von S,S-Diaryl-sulfodiimiden begründet.

Das Prinzip der Sulfodiimid-Bildung beruht auf der Umsetzung von Thioaethern mit Chloramin, das in der Regel "in situ" durch Zutropfen von t-Butylhypochlorit zu einer auf ca. -40°C abgekühlten ammoniakalischen Acetonitril-Lösung gebildet wird ³⁶⁾. Wie B. Eichenauer ³⁷⁾ zeigen konnte, ist dabei die Angriffsmöglichkeit des Chloramins von der Nucleophilie des Sulfid-Schwefels abhängig und reicht bei Diarylsulfiden zur Synthese des entsprechenden Sulfodiimids nicht mehr aus. Ein in diesem Zusammenhang unternommener Versuch, Thioxanthen-S,S-diimid darzustellen, schlug fehl. Auch der von mir eingesetzte tricyclische Thioaether Phenoxthin reagiert nicht mit Chloramin in Gegenwart von überschüssigem Ammoniak.

Der bisher einzige Vertreter der S,S-Diaryl-sulfodiimide, das Diphenyl-sulfodiimid, wurde 1972 von Furukawa und Mitarbeitern ³⁸⁾ beschrieben, die Diphenyl-sulfimid mit Chloramin T umsetzten und bei der anschließenden sauren Hydrolyse ein Gemisch aus Diphenylsulfoximid und -sulfodiimid erhielten. Die Reaktion konnte bisher weder auf weitere Diaryl-sulfimide noch auf tricyclische Sulfimide übertragen werden.

Auf Seite 19 wurde gezeigt, daß Sulfoxide und Tosylazid kupferkatalytisch unter Stickstoffabspaltung zu N-Tosyl-sulfoximiden reagieren. Ließe sich diese Reaktion auf Sulfimide übertragen, wäre damit ein weiterer Syntheseweg für Sulfodiimide gefunden (vergl. Schema VII).

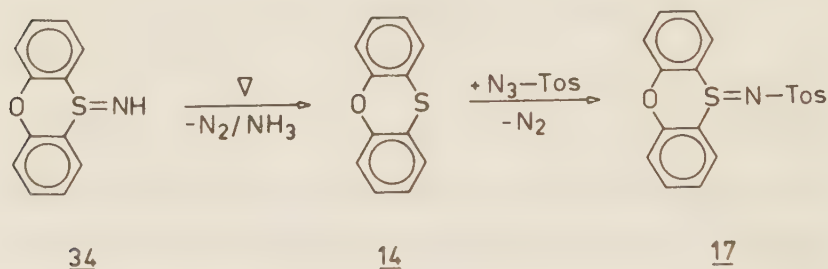


Schema VII

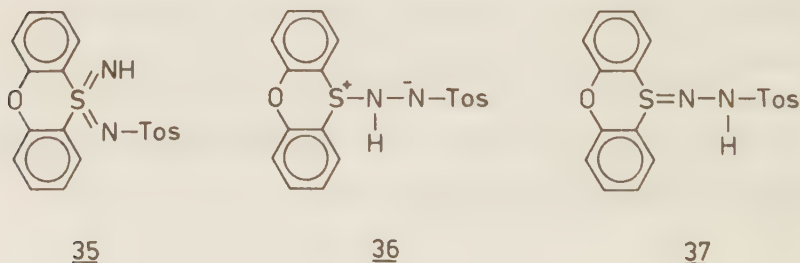
Beim Zusammengeben von äquimolaren Mengen Phenoxthin-S-imid (34) und Tosylazid in Nitromethan oder Acetonitril als Lösungsmittel trat bereits ohne Katalysatorzusatz lebhaft Gasentwicklung ein; im gebildeten Gas wurde IR-spektroskopisch Ammoniak identifiziert. Die Temperatur stieg dabei auf ca. 40°C, die Lösung färbte sich zunehmend gelb und schied nach 3-5 Minuten farblose Kristalle ab. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verblieb als Rückstand N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (17), Phenoxthin (14) und Tosylazid.

Wurde die Reaktionsdurchführung so abgeändert, daß man das Tosylazid in verdünnter Lösung tropfenweise der auf 0-5°C gehaltenen Sulfimid-Lösung zusetzte, fiel zwar das gleiche Produkt aus, bei dem entweichenden Gas jedoch handelte es sich ausschließlich um Stickstoff. Als Lösungsmittelrückstand verblieb lediglich wenig Ausgangsprodukt.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß Phenoxthin-S-imid (34) in Lösung relativ instabil ist und ein Teil bereits beim Erwärmen unter Abspaltung von Nitren ³²⁾ in Phenoxthin (14) übergeht. Während das Nitren zu Stickstoff und Ammoniak disproportioniert, wird in einer Konkurrenzreaktion Phenoxthin vom Tosylazid angegriffen und bildet N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (17).



Aufgrund der Elementaranalyse der aus Phenoxthin-S-imid und Tosylazid gebildeten Verbindung sind die Strukturen 35, 36 und 37 möglich. Neben der Betain-Struktur 36 wären auch cyclisch-neutrale σ -Sulfuran-Strukturen (Verbindungen mit tetrakovalentem Schwefel) denkbar, aber nicht sehr wahrscheinlich ³⁹⁾.



Das ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen in Methanol- d_4 , zeigt ein Singulett bei 2,30 ppm und aromatische Protonen zwischen 7,07 und 8,13 ppm. Das Integrationsverhältnis beträgt 1:4, entsprechend dem zu erwartenden Verhältnis von p-Methylgruppe zu den Protonen des Phenoxthin- und Tosylrestes.

Als charakteristische IR-Daten sind eine breite NH-Absorption zwischen 2600 und 3100 cm^{-1} und jeweils eine intensive Bande bei 1025 und 955 cm^{-1} zu nennen (Abb.4).

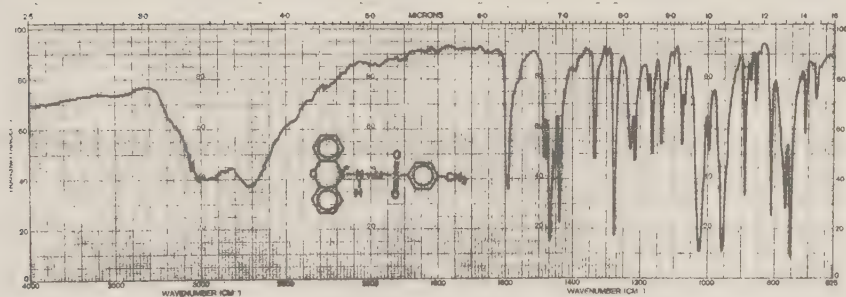
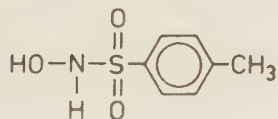


Abb. 4: IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes aus Phenoxthin-S-imid (34) und Tosylazid in KBr

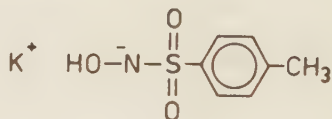
Analoge Verbindungen zu 35, die N-Tosyl-S,S-diorgano-sulfo-diimide (zugänglich aus Sulfodiimiden und Tosylchlorid), sind bereits eingehend untersucht und zeigen im IR-Spektrum eine

scharfe NH-Absorption zwischen 3200 und 3300 cm^{-1} und zwei intensive Banden zwischen 1270-1290 cm^{-1} und 1120-1140 cm^{-1} , die der asymmetrischen und symmetrischen SO_2 -Valenzschwingung zugeordnet wurden ³⁷⁾. Aufgrund dieser Befunde sollte Struktur 35 auszuschließen sein.

Um eine Entscheidung zwischen Struktur 36 und 37 zu treffen, wurden als Vergleich die IR-Spektren von p-Toluolsulphhydroxamsäure (38) und seinem Kaliumsalz 39 herangezogen.



38



39

38 zeigt ebenfalls eine scharfe NH-Bande bei 3250 cm^{-1} und zwei intensive Absorptionen bei 1295 cm^{-1} für die asymmetrische und 1160 cm^{-1} für die symmetrische SO_2 -Valenzschwingung. Für 39 ist dagegen eine deutliche Verschiebung der SO_2 -Absorptionen zu niedrigeren Wellenzahlen zu beobachten, die mit 1030 und 970 cm^{-1} etwa im gleichen Bereich liegen, wie die Banden der aus Phenoxthin-S-imid (34) und Tosylazid erhaltenen Verbindung.

Zusammen mit der breiten NH-Absorption zwischen 2600 und 3100 cm^{-1} stützen diese Befunde die Vermutung, daß die isolierte Verbindung als Betain 36 vorliegt. Ein weiterer Hinweis

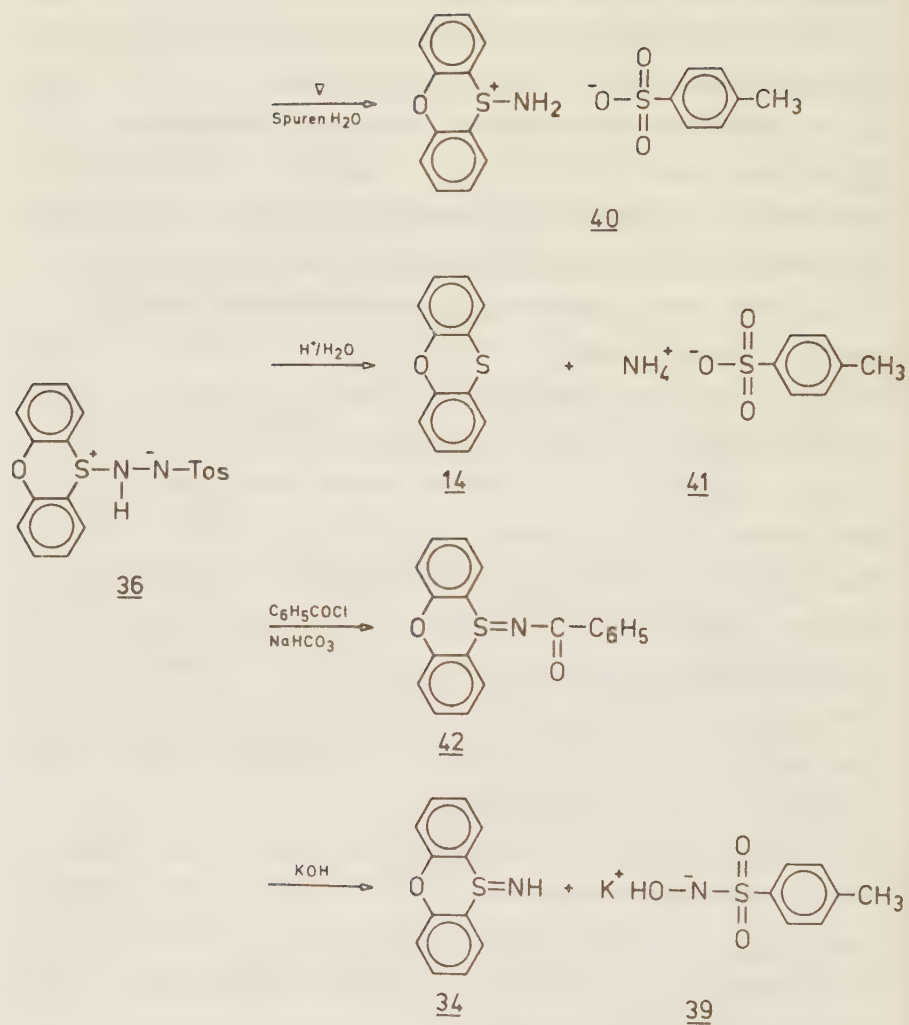
darauf ist auch das entsprechende Stabilitätsverhalten von 36 und 39. Bei Umkristallisierungsversuchen zerfällt 36 unter Ammoniak-Abspaltung in Phenoxthin-S-imid-p-toluolsulfonat (40), 39 entsprechend in Ammoniak und Kalium-p-toluolsulfonat.

36 ist eine instabile Verbindung, die sich unter Ammoniak-Abspaltung bei Raumtemperatur langsam, beim Erwärmen spontan zu Phenoxthin-S-imid-p-toluolsulfonat (40) zersetzt. Massenspektroskopisch konnte daher von 36 kein Molekülpeak ermittelt werden. Vielmehr traten im Verlauf einer Meßreihe von 10 Spektren mit zunehmender Erwärmung des Gerätes vermehrt die Spaltprodukte Phenoxthin-S-imid und p-Toluolsulfonsäure auf.

Um die Struktur weiter zu klären, wurden verschiedene Umsetzungen versucht (vergl. Schema VIII). Neben der bereits erwähnten Thermolabilität zeigt 36 hohe Empfindlichkeit gegenüber wäßrigen Säuren. Versetzt man eine Lösung von 36 tropfenweise mit verdünnter Salzsäure, tritt sofort Trübung ein. Anhand der Spektren wurde der Niederschlag als Phenoxthin (14) identifiziert. Aus der wäßrigen Lösung konnte anschließend Ammonium-p-toluolsulfonat (41) isoliert werden.

Die Umsetzung mit Benzoylchlorid in wäßriger Carbonat-Lösung lieferte N-Benzoyl-phenoxthin-S-imid (42). Dies läßt vermuten, daß 36 in alkalischer Lösung in das Anion der p-Toluolsulfohydroxamsäure und Phenoxthin-S-imid (34) gespalten wird, das dann mit Benzoylchlorid 42 bildet.

Tatsächlich konnte 36 durch Umsetzen mit der äquivalenten Menge methanolischer Kalilauge sogar quantitativ in Phenoxthin-S-imid



Schema VIII: Reaktionsverhalten von 36

(34) und das Kaliumsalz der p-Toluolsulfhydroxamsäure 39 zerlegt werden. Die N-N-Bindung in 36 wird also anscheinend unter nucleophiler Verdrängung von Phenoxthin-S-imid durch OH-Ionen gespalten.

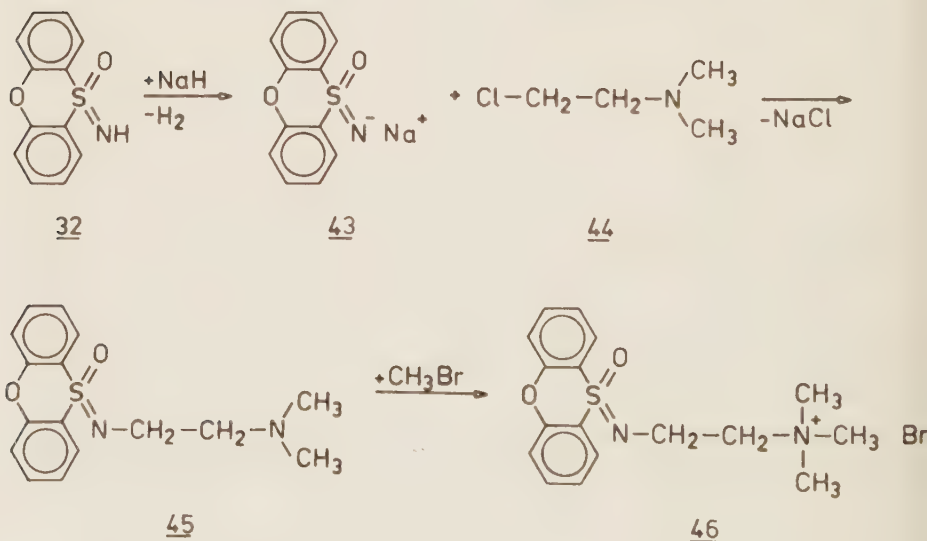
Zum Beweis für das Vorliegen von 39, das, wie bereits erwähnt, durch Umkristallisation nicht zu reinigen ist, wurde das stark basische Salz im Zweiphasensystem Wasser / Dichlormethan mit 0,1 N-Salzsäure gegen Phenolphthalein neutralisiert und anschließend aus der organischen Phase p-Toluolsulfhydroxamsäure (38) isoliert und charakterisiert. Versuche, 38 direkt mit überschüssiger Säure aus 39 freizusetzen, führen zur Spaltung in p-Toluolsulfonsäure und Hydroxylamin ⁴⁰⁾.

Eine weitere Bearbeitung der bisher unbekannten Verbindungen vom Typ 36 hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt und soll zukünftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

III. Tricyclische N-Dialkylaminoethyl-sulfoximide

Als Vertreter tricyclischer N-Dialkylaminoethyl-sulfoximide 7 waren u.a. die N-Dimethylaminoethyl-derivate des Thioxanthen- und Phenoxthin-S,S-oximids von Interesse. Insbesondere im Zusammenhang mit der Überprüfung von Struktur-Wirkungsaussagen durch Satzinger und Stoss ¹²⁾ (vergl. S. 4) wurde daher ihre Darstellung über Kondensation der Natriumsalze mit β -halogenierten Aminen in Angriff genommen.

Die Umsetzung von Phenoxthin-S,S-oximid (32) und Natriumhydrid führt quantitativ zum Salz 43, das in siedendem Benzol mit N-(2-Chloroethyl)-N,N-dimethylamin (44) zu 45 reagiert. 45 ist ein schwach gelbes, hydrolyseempfindliches Öl, das mit Methylbromid ein stabiles quartäres Ammoniumsalz 46 bildet.



N-Trimethylammoniumaethyl-phenoxthin-S,S-oximid-bromid (46) kristallisiert aus Acetonitril mit einem halben Mol Wasser. Seine Struktur wurde durch Elementaranalyse und Spektren bestätigt. Abb.5 zeigt als charakteristische IR-Banden OH-Absorption bei 3420 und 3475 cm^{-1} , eine C-O-C-Valenzschwingung bei 1265 cm^{-1} und jeweils zwei intensive Absorptionsbanden zwischen $1230\text{-}1245\text{ cm}^{-1}$ und $1160\text{-}1170\text{ cm}^{-1}$, die der asymmetrischen und symmetrischen N=S=O-Streckschwingung zugeordnet werden können.

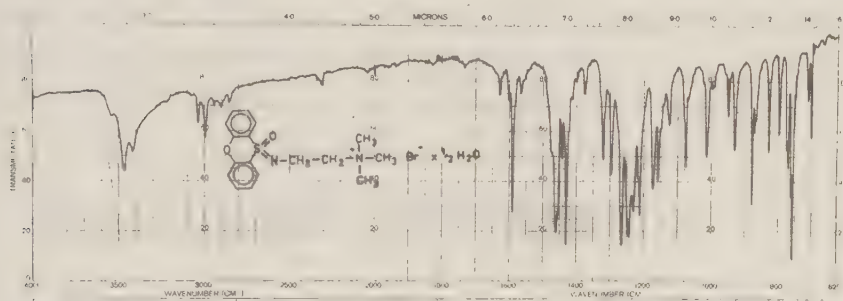
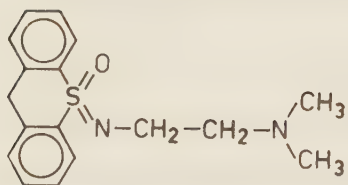


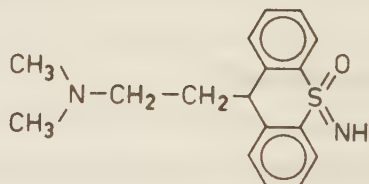
Abb. 5: IR-Spektrum von N-Trimethylammoniumaethyl-phenoxthin-S,S-oximid-bromid (46) in KBr

Die Umsetzung von Thioxanthen-S,S-oximid über das Natriumsalz mit N-(2-Chloräthyl)-N,N-dimethylamin führt nicht zum einheitlichen Produkt 47 sondern zum Gemisch mit 48, wie sich aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsansatzes ableiten läßt. Da die Auftrennung der beiden Substanzen sich als recht schwierig erwies und Verbindungen ähnlichen Typs inzwischen in einer Patentschrift von Satzinger und Stoss ⁴¹⁾ beansprucht werden,

wurde die Bearbeitung dieser Substanzklasse und auch anderer tricyclischer Sulfoximidderivate zurückgestellt.



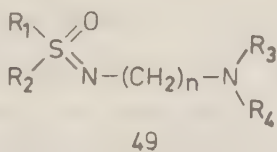
47



48

IV. N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide

In Anlehnung und Ergänzung der Arbeiten von Satzinger und Stoss ¹²⁾ war es von Interesse, N-Dialkylaminoalkyl-S,S-diorgano-sulfoximide 49 zu synthetisieren, bei denen die Kette C nur aus einer Methylengruppe (n = 1) besteht. Vertreter dieses Typs sind von Satzinger und Stoss in Publikationen und Patentschriften unberücksichtigt geblieben. Besonders interessant schien daher in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit durch Verkürzung der Kette C auf nur eine Methylengruppe die spasmolytische Aktivität beeinflusst wird.



Folgende Gesichtspunkte waren dabei zu berücksichtigen:

Verbindungen des Typs 49 mit nur einer Methylengruppe zwischen den beiden Stickstoffatomen stellen eine typische Aminoalkylstruktur dar, deren Stabilisierung ausschließlich über die Reste R₁-R₄ erfolgt. Da die Beibehaltung der niedrigen Aminoalkylreste R₃ und R₄ - der basisch-kationische Teil der "Spasmolytischen Formel" - nach Satzinger und Stoss essentiell war, sollte eine Stabilisierung der hydrolyseempfindlichen Verbindungen 49 am Aminstickstoff lediglich über eine Quaternierung versucht werden.

Eine Stabilisierung über den Imidstickstoff sollte durch Variation der Reste R_1 und R_2 am Schwefel möglich sein. Bei spasmolytischer Aktivität der zu synthetisierenden Verbindungen 49 wären eventuell auch Struktur-Wirkungsaussagen in bezug auf den lipophilen Rest A möglich, die in den Untersuchungen von Satzinger und Stoss nicht beschrieben wurden.

1. Darstellung der S,S-Diorgano-sulfoximide 2

Die Synthese der S,S-Diorgano-sulfoximide 2 erfolgte durch S-Aminierung der entsprechenden Sulfoxide mit O-Mesitylensulfonyl-hydroxylamin (23). In Abänderung der Darstellungsvorschrift von Tamura ³⁰⁾ wurde als Lösungsmittel Aether gewählt, in dem die Sulfoxide meist gut löslich sind, während die Mesitylensulfonate analysenrein ausfallen. Sie wurden anschließend mit 10%iger Natronlauge in die freien Sulfoximide überführt.

Auf diese Weise sind Sulfoximide schneller und in besseren Ausbeuten zugänglich als mit Stickstoffwasserstoffsäure. Als Beispiel sei S-n-Butyl-S-methyl-sulfoximid (2b) angeführt, das mit $\text{NaN}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ nur in Ausbeuten bis maximal 10 % gewonnen wird ¹⁵⁾, mit MSH dagegen in Ausbeuten von über 70 % ⁴²⁾. Andere Sulfoximide wie beispielsweise S,S-Dibenzyl-sulfoximid (2g) sind nach der HN_3 -Methode überhaupt nicht darstellbar, da unter den sauren Reaktionsbedingungen bereits Zersetzung des Sulfoxids eintritt ⁴³⁾.

Bez.	R ₁	R ₂	Ausbeute (%) HN ₃ -Methode	Ausbeute (%) MSH-Methode
<u>2a</u>	CH ₃ -	CH ₃ -	65 ⁴⁴⁾	72 ³⁰⁾
<u>2b</u>	n-C ₄ H ₉ -	CH ₃ -	10 ¹⁵⁾	78 ⁴²⁾
<u>2c</u>			80 ¹²⁾	100 ³⁰⁾
<u>2d</u>	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	92 ⁴⁵⁾	93 ³⁰⁾
<u>2e</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	- ⁴⁶⁾	50 ⁴⁶⁾
<u>2f</u>	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	85 ¹²⁾	65 ³⁰⁾

Tab. I: S,S-Diorgano-sulfoximide 2a-f im Vergleich der Ausbeuten nach der HN₃- und MSH-Methode

Tabelle I zeigt einen Vergleich der Ausbeuten von bereits beschriebenen, von mir u.a. als Ausgangsverbindungen verwendeten Sulfoximide 2a-f bei Anwendung der HN₃- und MSH-Methode. Die in Tabelle II aufgeführten Sulfoximide 2g-l wurden von mir nach der MSH-Methode neu dargestellt ⁴⁷⁾.

⁴⁷⁾ Die Verbindungen 2g, 2i, 2k und 2l wurden im Dezember 1976 von H. Hoffmann und A. Gescher publiziert ⁴⁷⁾.

Bez.	R ₁	R ₂	Ausb. (%)	IR (cm ⁻¹) in KBr	
				NH	N=S=O
<u>2g</u>	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	65	3340	1250 1035
<u>2h</u>	C ₆ H ₅ -		67	3290	1210 1085
<u>2i</u>	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	73	3310	1220 1090
<u>2k</u>	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	97	3320	1220 1020
<u>2l</u>	Cl-C ₆ H ₄ -	Cl-C ₆ H ₄ -	86	3315	1235 1080

Tab. II: Charakteristische IR-Daten der Sulfoximide 2g-l

Die IR-Spektren von 2, aufgenommen in KBr, zeigen scharfe NH-Absorptionen bei 3290-3340 cm⁻¹ und intensive Banden im Bereich von 1200-1250 cm⁻¹ sowie 1000-1100 cm⁻¹. Sie lassen sich einer asymmetrischen und einer symmetrischen N=S=O-Streckschwingung zuordnen und stimmen in Lage und Intensität mit den für Sulfoximide bekannten Absorptionen überein ²⁸⁾. Ein Zusammenhang zwischen Lage der Banden und Substitution am Schwefel ist nicht erkennbar.

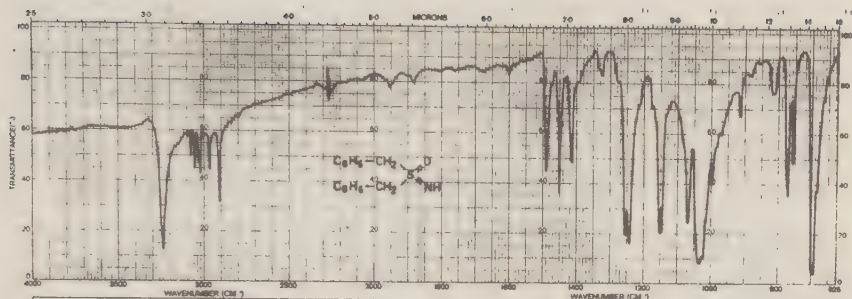


Abb. 6: IR-Spektrum von S,S-Dibenzyl-sulfoximid (2g) in KBr

Die chemische Verschiebung der Protonen im ^1H -NMR-Spektrum ist ähnlich wie bei den entsprechenden Sulfonen. Lediglich die α -Methyl- und α -Methylenprotonen der Sulfoximide zeigen gegenüber den entsprechenden Sulfonen eine paramagnetische Verschiebung, die lösungsmittelabhängig ist. Während in aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff nur eine geringe Verschiebung erkennbar ist, zeigt sich in protischen Lösungsmitteln wie D_2O eine Tieffeldverschiebung um 0,2-0,3 ppm. Durch Zusatz eines Tropfens konzentrierter Salzsäure werden die α -Methyl- und α -Methylenprotonen bis zu 1,0 ppm verschoben ⁴⁸⁾. Die Lage des Imidprotons ist weniger von der Substitution am Schwefel abhängig als von der Konzentration der Lösung. Es kommt in der Regel zwischen 2,0 und 3,0 ppm zur Resonanz und tauscht rasch gegen Deuterium aus.

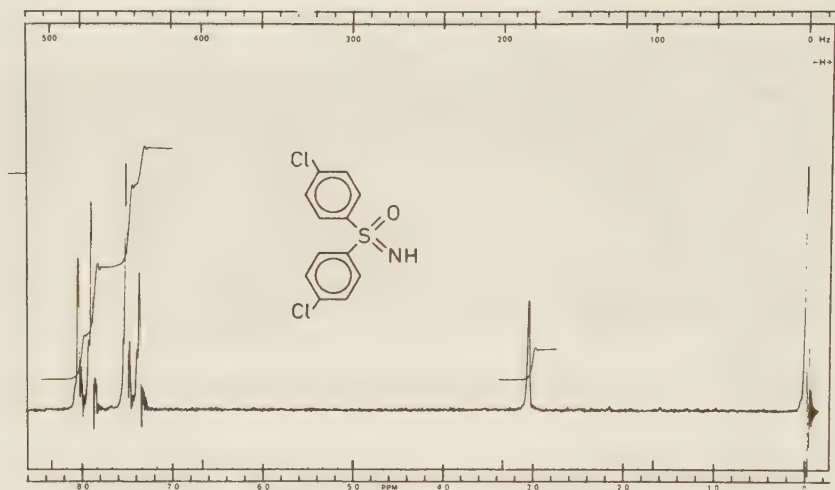


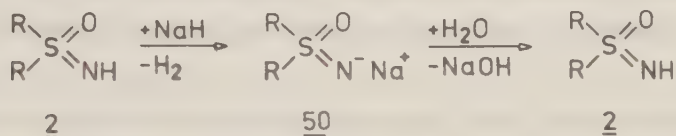
Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von bis(p-Chlorphenyl)-sulfoximid (21)
in CDCl_3

2. Darstellung von N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano- sulfoximid-bromiden 53

Das Imid-Proton von Sulfoximiden läßt sich mit starken Basen wie beispielsweise Natriumhydrid meist quantitativ verdrängen ⁴⁹⁾, und es bilden sich die Salze 50. Dabei muß unter völligem Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet werden, da die Sulfoximid-Natriumsalze rasch hydrolysieren.

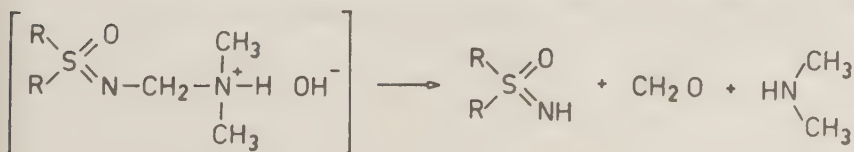
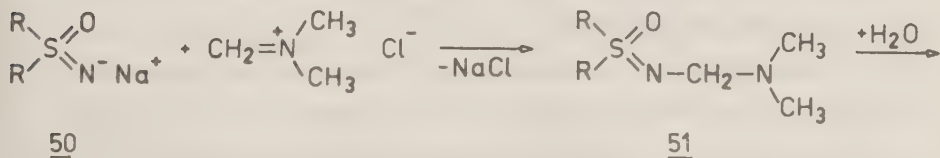
Als geeignetes Reaktionsmedium erweist sich Toluol, dessen relativ hoher Siedepunkt einen quantitativen Verlauf der heterogenen Reaktion im Verlauf mehrerer Stunden gewährleistet.

Durch Erhitzen am Rückfluß bildet sich innerhalb von 10-12 Stunden aus dem in Lösung befindlichen Sulfoximid 2 und dem suspendierten Natriumhydrid unter Wasserstoffabspaltung das Sulfoximid-Natriumsalz 50, das in Toluol unlöslich ist.



50 fällt meist so amorph an, daß ein Abtrennen über eine Fritte wenig sinnvoll ist. Verschiedene Versuche, bei denen z.T. auch zentrifugiert wurde, zeigten, daß die Salzbildung quantitativ verläuft und die ausfallenden Kristalle genügend rein sind, um direkt weiter verarbeitet zu werden.

Dazu versetzt man die Toluolsuspension unter Feuchtigkeitsausschluß mit der äquivalenten Menge N,N-Dimethyl-methyleniminiumchlorid, rührt ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert vom ausgefallenen Natriumchlorid ab und verdampft das Lösungsmittel. Es verbleiben die N-Dimethylaminomethyl-sulfoximide 51 als schwach gelbe Öle, die mit Feuchtigkeit meist rasch zum Ausgangssulfoximid, Formaldehyd und Dimethylamin hydrolysieren.



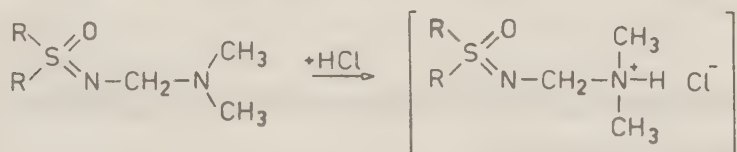
Lediglich die S,S-Diarylderivate sind verhältnismäßig stabil und lassen sich ^1H -NMR-spektroskopisch unzersetzt identifizieren. Bei den S-Aryl-S-alkylderivaten beobachtet man bereits Hydrolyseprodukte; die Umsetzung von S-Phenyl-S-benzyl-sulfoximid (2e) gelingt nicht. Die N-Dimethylaminomethyl-S,S-di-alkyl-sulfoximide können nur noch schwierig identifiziert werden.

Die ^1H -NMR-Spektren der untersuchten Verbindungen zeigen drei Absorptionsbereiche, die Protonen der Dimethylaminogruppe bei 2,2-2,4 ppm, die Methylenprotonen bei ca. 4,0 ppm jeweils als Singulett und die Protonen an den Schwefelresten, die in ihrer Lage weitgehend denen der Ausgangsverbindungen entsprechen.

Die Hydrolyseempfindlichkeit von N-Dimethylaminomethyl-sulfoximiden 51 läßt pharmakologische Tests nicht zu. Es mußte daher versucht werden, sie so zu stabilisieren, daß in vivo und in vitro möglichst keine Spaltung eintritt. Ihre Empfindlichkeit liegt in der basischen "Aminalstruktur" begründet, die sich durch Quaternierung am Aminstickstoff beeinflussen läßt. Dazu bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten an, Salzbildung mit einer Protonensäure, die ein physiologisches Anion besitzt, und die Bildung eines quartären Ammoniumsalzes z.B. mit Alkylhalogeniden.

Die Salzbildung einer physiologisch wirksamen, basischen Substanz mit einer Protonensäure hat den Vorteil, daß im basischen Milieu des Darms die gut resorbierbare Base zurückgebildet wird. Im Fall 51 stellt sie jedoch bereits den ersten Schritt der

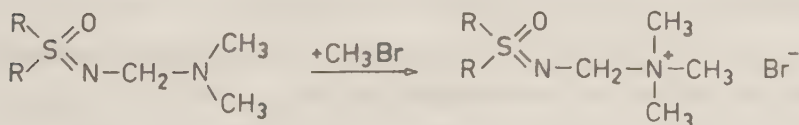
hydrolytischen Spaltung dar (vergl. S. 37), innerhalb der entsprechende Aminsalze in der Regel in Berührung mit Feuchtigkeit rasch zersetzt werden ^{50,51}). Versuche, 51 mit trockenem Chlorwasserstoff in ein stabiles Hydrochlorid 52 zu überführen, gelangen daher nicht. Die benzolische Lösung der Base schied auf tropfenweisen Zusatz einer Dioxan-HCl-Lösung nach kurzer Zeit Dimethylammoniumchlorid ab, aus dem Lösungsmittel wurde anschließend das zurückgebildete Sulfoximid isoliert.



51

52

Die Bildung eines quartären Ammoniumsalzes 53 sollte das Hydrolyseverhalten verändern, steht jedoch einer optimalen Resorption entgegen. Quaternierung von N-Dimethylaminomethylsulfoximiden 51 gelingt mit Methylbromid in trockenem Benzol oder Acetonitril. Dazu wird auf ca. -30°C abgekühlt und mit der dreifachen Menge Methylbromid versetzt. Unter Rühren und langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur tritt innerhalb von mehreren Stunden Umsetzung zu den N-Trimethylammoniummethylsulfoximid-bromiden 53 ein, die sich kristallin abscheiden.



51

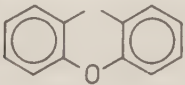
53

Die N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diaryl-sulfoximid-bromide 53d-h fallen analysenrein in Ausbeuten von 55-65 % an, die S-Aryl-S-alkylverbindungen 53b und c sind mit wechselnden Mengen Trimethylammoniumbromid verunreinigt. Von den N-Dimethylaminomethyl-S,S-dialkyl-sulfoximiden konnte nur das Tetrahydrothiophenderivat 53a erhalten werden, während in den übrigen Fällen nur freies Sulfoximid und Trimethylammoniumbromid isoliert wurden.

3. Eigenschaften der N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53

Die in Tabelle III aufgeführten N-Trimethylammoniummethyl-S, S-diorgano-sulfoximid-bromide 53a-h ⁵²⁾ sind farblose, kristalline Verbindungen, die sich aus Acetonitril umkristallisieren lassen. Dabei muß rasch zum Sieden erhitzt und sofort wieder abgekühlt werden, um völlige Zersetzung zum freien Sulfoximid, Formaldehyd und Trimethylammoniumbromid zu vermeiden. 53b und d kristallisieren mit einem halben Mol, 53a mit einem Mol Wasser.

Die IR-Spektren, aufgenommen in KBr, zeigen einen charakteristischen Bereich zwischen 1150 und 1300 cm^{-1} . Die Absorptionsbanden bei 1160-1175 cm^{-1} sind vermutlich einer symmetrischen, die bei 1250-1275 cm^{-1} einer asymmetrischen N=S=O-Valenzschwingung zuzuordnen und entsprechen in Lage und Intensität denen der N-Dialkylaminoethyl-sulfoximide ¹²⁾. 53a, b und d zeigen

Bez.	R ₁	R ₂	Ausb. (%)	Fp. (°C)
<u>53a</u>			38	138-9
<u>53b</u>	C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	49	123-4
<u>53c</u>	C ₆ H ₅ -		17	127-9
<u>53d</u>	C ₆ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	54	126-7
<u>53e</u>	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -C ₆ H ₄ -	60	158-9
<u>53f</u>	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	54	153-4
<u>53g</u>	Cl-C ₆ H ₄ -	Cl-C ₆ H ₄ -	65	174-6
<u>53h</u>			42	184-5

Tab. III: N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53a-h

außerdem intensive OH-Banden zwischen 3300 und 3550 cm^{-1} , die auf Kristallwasser deuten.

In Wasser und niedrigen Alkoholen sind die Salze 53 sehr gut löslich, in Chloroform teilweise und in aprotischen Lösungsmitteln gar nicht. Ihre Stabilität in Lösung wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht.

Die S,S-Diarylderivate sind sowohl in Methanol- d_4 als auch in D_2O beständig und verändern sich auch auf Zusatz von 2-3 Tropfen Trifluoressigsäure nicht. Bei ca. 3,3 und 4,6 ppm werden jeweils ein Singulett für die Trimethylammonium- bzw. Methylenprotonen registriert. Die Resonanzsignale der Phenylprotonen liegen zwischen 7,2 und 8,2 ppm und zeigen für die parasubstituierten Derivate typische AA'BB'-Systeme.

Die S-Aryl-S-alkylderivate 53b und c liefern in Methanol- d_4 zunächst die erwarteten Resonanzspektren, zersetzen sich aber schnell. Man beobachtet eine Intensitätsabnahme des Methylsignals bei 3,3 ppm unter gleichzeitiger Ausbildung eines neuen Resonanzpeaks bei 2,85 ppm, der entstehendes Trimethylammoniumbromid andeutet. Für N-Trimethylammoniummethyl-S-phenyl-S-methylsulfoximid-bromid (53b) wurde nach drei Stunden etwa 15 %, nach fünf Stunden 30 % und nach 24 Stunden mehr als 50 % Trimethylammoniumbromid registriert. Nach drei Tagen hatte sich 53b vollständig in Trimethylammoniumbromid, Formaldehyd und S-Phenyl-S-methylsulfoximid zersetzt.

Der Zerfall des Tetrahydrothiophenderivates 53a tritt so rasch ein, daß gleich nach dem Lösen erhebliche Mengen Zersetzungsprodukte gefunden werden, die dann innerhalb einer Stunde ausschließlich vorhanden sind.

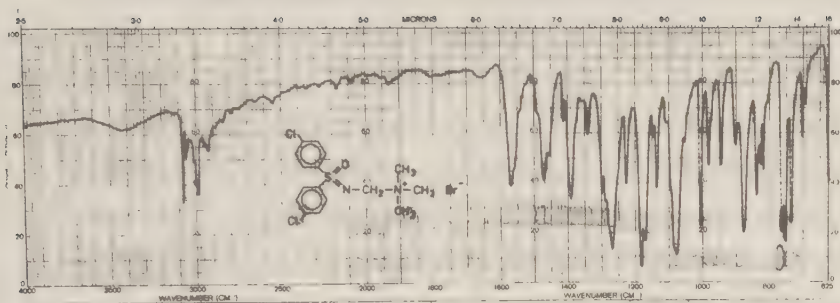


Abb. 8: IR-Spektrum von N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-chlorophenyl)-sulfoximid-bromid (53g) in KBr

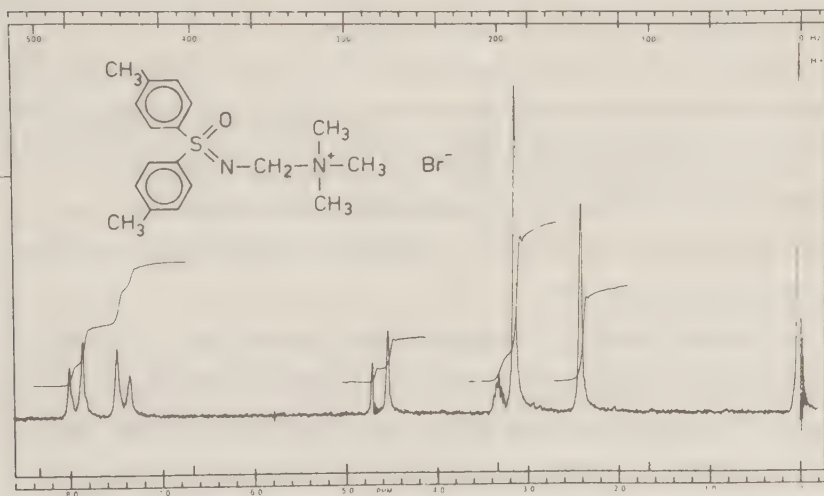


Abb. 9: ¹H-NMR-Spektrum von N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-tolyl)-sulfoximid-bromid (53e) in CD₃OD

4. Spasmolytische Aktivität der N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53

Bei der Überprüfung der spasmolytischen Wirkung der N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53a-h am isolierten Meerschweinchen Ileum nach Magnus ⁵³⁾ erwiesen sich die Diarylderivate 53d-g als durchaus wirksame Verbindungen ⁺⁾ . Sie wurden sowohl auf ihre neurotrope spasmolytische Aktivität gegen Acetylcholin als auch auf ihre Antihistaminwirkung getestet. Als Bezugssubstanz diente Buscopan ^R, dessen Aktivität gleich 1 gesetzt wurde.

Es zeigte sich, daß das Diphenylderivat 53d bei neurotrophen Spasmen in seiner Wirkungsaktivität dem Buscopan ^R gleichwertig ist. p-Substitution führt bei 53g zur Steigerung der spasmolytischen Aktivität um den Faktor 10, während 53e und f in ihrer Wirkung nur geringe Unterschiede zum Diphenylderivat 53d zeigen (Tabelle IV).

Bei den durch Histamin hervorgerufenen Spasmen zeigte das Diphenylderivat 53d eine um ca. 100 x stärkere Wirkung als Buscopan ^R. p-Substitution führt hier praktisch zum völligen Aktivitätsverlust. Lediglich für N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-chlor)-sulfoximid-bromid 53g wurde noch eine 5 x stärkere Spasmolyse als für den Standard gemessen.

Das tricyclische Derivat 53h zeigte nur noch geringe neurotrope spasmolytische Aktivität, jedoch keine Antihistamin-

⁺⁾ Herrn Dr. E. Fritsch, Leiter der Pharmakologisch-Toxikologischen Forschung der Fa. Heumann & CO, Nürnberg, danke ich für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

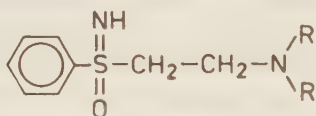
Bez.	Antihistaminwirkung	neurotrope spasmolytische Aktivität
Buscopan ^R	1	1
<u>53d</u>	100	1
<u>53e</u>	0	1
<u>53f</u>	0	0,6
<u>53g</u>	5	10
<u>53h</u>	0	0,01

Tab. IV: Spasmolytische Aktivität der N-Trimethylammonium-methyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53d-h am isolierten Meerschweinchen Ileum nach Magnus im Vergleich zu Buscopan ^R

wirkung. 53a und die Aryl-alkylderivate 53b und c sind dagegen nicht nur spasmolytisch inaktiv, sondern zeigen sogar agonistische Wirkung. Möglicherweise ist dies auf ihren raschen Zerfall in Sulfoximid, Formaldehyd und Trimethylammoniumbromid zurückzuführen. Diese Hypothese findet in der Tatsache, daß die in Lösung instabilste Verbindung 53a die stärkste Eigenkontraktion am Meerschweinchen Ileum hervorruft, eine gewisse Bestätigung.

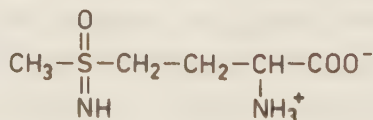
C. S-Imide mit basischen Seitenketten am Schwefel

In Analogie zur "Spasmolytischen Formel" (vergl. Abb. 1, S. 3) lassen auch Verbindungen, bei denen die basische Seitenkette vom Imid-Stickstoff zum Schwefel verlagert ist, möglicherweise pharmakologische Aktivität erwarten. So beispielsweise S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)aethyl-sulfoximide 54, die Phenyl als lipophilen Rest A tragen - allerdings ohne Zentralatom Z -, bei denen die Brücke B durch die Sulfoximidgruppierung repräsentiert ist und die in der Kette C und der kationischen Gruppe D mit bekannten Spasmolytica übereinstimmen.



54

Ein biochemisch und pharmakologisch sehr interessantes S-Imid mit zwitterionischer Seitenkette am Schwefel ist Methionin-sulfoximid (5), das im Anschluß eingehend behandelt werden soll.

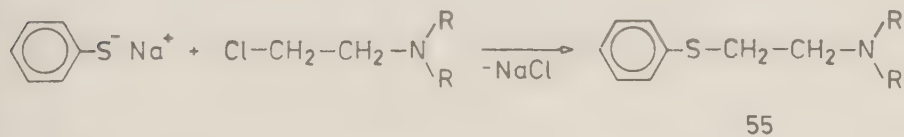


5

I. S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)ethyl-sulfoximide

1. Darstellung von S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)ethyl-sulfoxiden 56

Die als Ausgangsverbindungen benötigten S-Phenyl-S-(β-dialkyl-amino)ethyl-sulfide 55 lassen sich nach einer Patentschrift der Firma Bayer ⁵⁴⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute aus Natriumthiophenolat und den entsprechenden N-(2-Chloraethyl)-N, N-dialkylaminen durch kurzzeitiges Erhitzen in Aethanol gewinnen.



Ihre Oxidation zum Sulfoxid gelingt in wäßriger Salzsäure mit der äquimolaren Menge Wasserstoffperoxid in Ausbeuten um 90 %. Dazu wird die salzsaure Lösung der Sulfide auf 0°C abgekühlt und innerhalb von 30 Minuten tropfenweise mit 10 %iger Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Anschließend wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert.

S-Phenyl-S-(β -pyrrolidino)ethyl-sulfoxid (56d) bildet farblose Kristalle, die sich aus Ligroin umkristallisieren lassen. Die übrigen Sulfoxide 56a-c fallen als Oele an, die sich bei der Destillation zersetzen. Sie wurden daher in ihre Hydrochloride bzw. Pikrate überführt und als solche identifiziert und charakterisiert. Ihre IR-Spektren zeigen als typische Sulfoxid-Absorption eine intensive Bande um 1040 cm^{-1} .

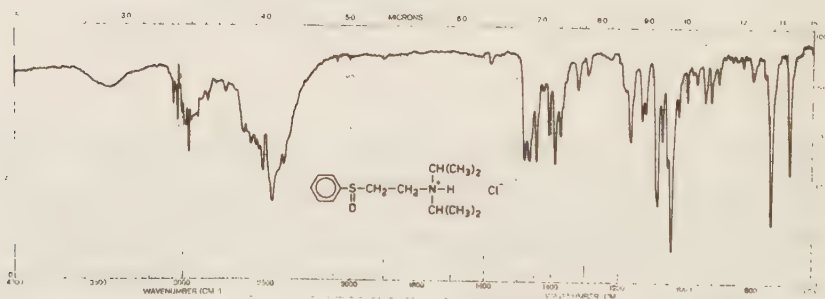
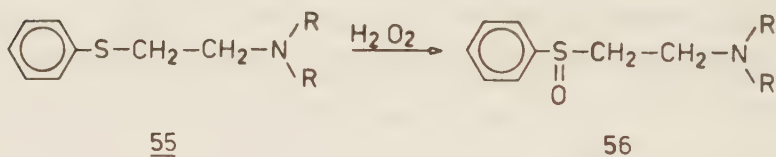


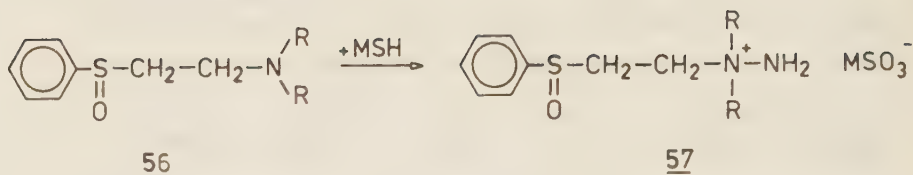
Abb. 10: IR-Spektrum von S-Phenyl-S-(β -diisopropylamino)ethyl-sulfoxid-hydrochlorid (56c) in KBr

Bez.	R	Ausb. (%)	Fp. (°C)
<u>56a</u>	CH ₃ -	93	143-4 (Pikrat)
<u>56b</u>	C ₂ H ₅ -	90	110-1 (Pikrat)
<u>56c</u>	(CH ₃) ₂ CH-	96	173-4 (Hydrochlorid)
<u>56d</u>		89	57-8 (Base)

Tab. V: S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)aethyl-sulfoxide 56a-d

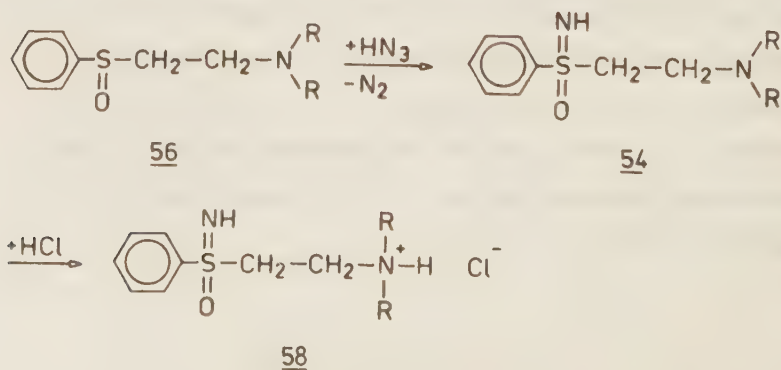
2. Darstellung von S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)aethyl-sulfoximiden 54

Bei der Umsetzung von S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)aethyl-sulfoxiden 56 mit O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin (23) bilden sich die Hydrazinsalze 57. Der Angriff auf den Aminstickstoff läßt sich mit der erheblich größeren Basizität und Nucleophilie der Aminogruppe gegenüber dem Sulfoxid-Schwefel erklären. Hier zeigen sich die Grenzen der MSH-Methode zur Darstellung von Sulfoximiden aus Sulfoxiden, wenn diese gleichzeitig über weitere basisch-nucleophile Zentren verfügen.



Mit Stickstoffwasserstoffsäure kann dagegen die Umsetzung zum Sulfoximid erfolgreich durchgeführt werden. Zur Abtrennung des gebildeten Sulfoximids von nicht umgesetztem Sulfoxid wird der Reaktionsrückstand in trockenes Benzol überführt und mit überschüssigem Natriumhydrid versetzt. Nach 12-stündigem Erhitzen am Rückfluß filtriert man unter Feuchtigkeitsausschluß das ausgefallene Sulfoximid-Natrium ab, wäscht mehrfach mit Benzol und hydrolysiert. Die freien Sulfoximide 54 werden anschließend in Methylenchlorid aufgenommen.

S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)äthyl-sulfoximide sind gelbe Öle, die sich bei der Destillation zersetzen. In Dioxan-HCl-Lösung bilden sie die Hydrochloride 58. Lediglich S-Phenyl-S-(β-diäthylamino)äthyl-sulfoximid-hydrochlorid (58b) ist so hygroskopisch, daß es nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.



Bez.	R	NH	NH ⁺	N=S=O (asym.)	N=S=O (sym.)
<u>58a</u>	CH ₃ -	3310	2400-2700	1210	975
<u>58c</u>	(CH ₃) ₂ CH-	3170	2400-2700	1225	1000
<u>58d</u>		3260	2400-2700	1230	1000

Tab. VI: Charakteristische IR-Daten'(cm^{-1}) der S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)äthyl-sulfoximid-hydrochloride 58a, c und d in KBr

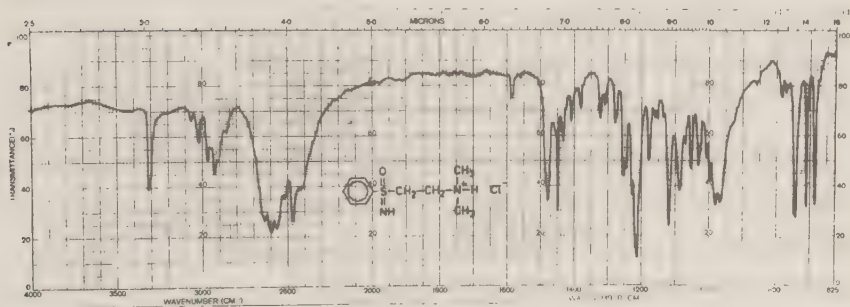
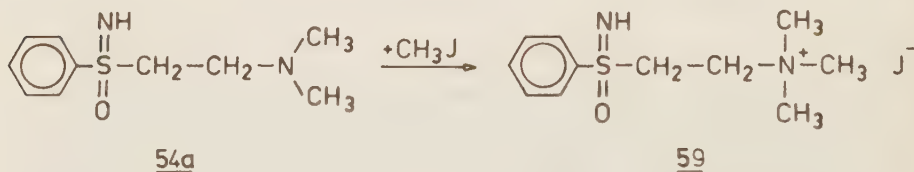


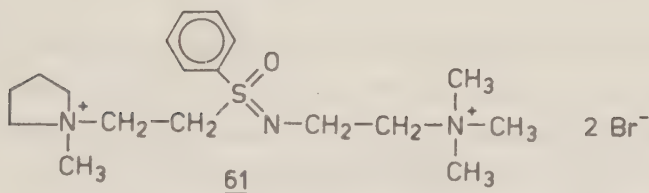
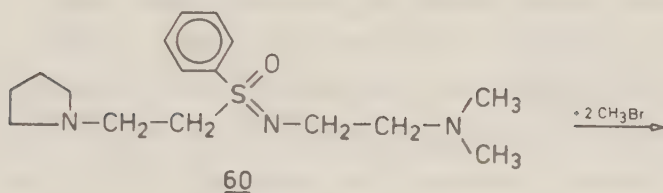
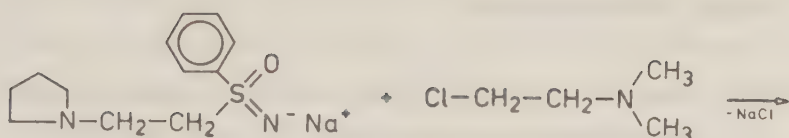
Abb. 11: IR-Spektrum von S-Phenyl-S-(β -dimethylamino)äthyl-sulfoximid-hydrochlorid (58a) in KBr

Die S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)äthyl-sulfoximid-hydrochloride 58a, c und d sind farblose, kristalline Verbindungen, die sich aus Äthanol oder Dioxan umkristallisieren lassen. Ihre IR-Spektren zeigen scharfe NH-Absorptionen zwischen 3170 und 3310 cm^{-1} , breite Ammoniumbanden bei 2400-2700 cm^{-1} und intensive Absorptionen bei 1210-1225 cm^{-1} für die asymmetrische und bei 975-1000 cm^{-1} für die symmetrische N=S=O-Valenzschwingung.

Methylierung von S-Phenyl-S-(β -dimethylamino)äthyl-sulfoximid (54a) mit Methyljodid führt zu 59. S-Phenyl-S-(β -trimethylammonium)äthyl-sulfoximid-jodid konnte aufgrund seiner spektroskopischen Daten und der Elementaranalyse eindeutig identifiziert werden.



In einem weiteren Versuch wurde das Natriumsalz des Sulfoximids 54d mit N-(2-Chloräthyl)-N,N-dimethylamin in 60 überführt und mit überschüssigem Methylbromid als bisquartäres Salz 61 ausgefällt. 61 wurde ^1H -NMR-spektroskopisch identifiziert und sein Gehalt an Bromid nach Volhard bestimmt.



Pharmakologische Untersuchungen der S-Phenyl-S-(β-dialkyl-amino)ethyl-sulfoximiderivate 58, 59 und 61 erbrachten in keinem Fall einen Hinweis auf spasmolytische Aktivität.

II. S-Imide des Methionins

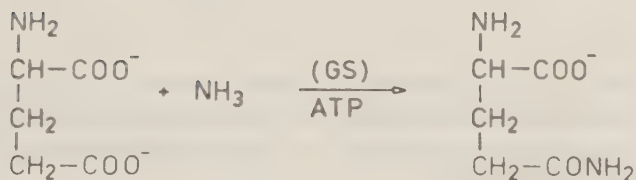
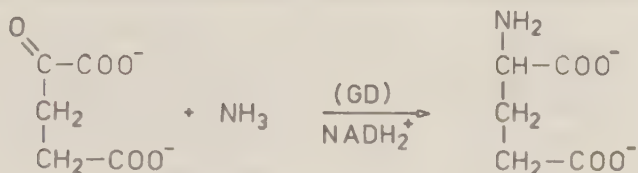
1946 entdeckte E. Mellanby ⁵⁵⁾, daß Hunde, die hauptsächlich mit Mehlspeisen ernährt werden, deren Mehl mit dem handelsüblichen "Agene" (dabei handelt es sich um Stickstofftrichlorid) gebleicht wurde, hysterisch werden. Dies äußerte sich in anhaltendem Bellen und ziellosem Hin- und Herlaufen und steigerte sich zu epileptischen Anfällen. T. Moran ⁵⁶⁾ grenzte den toxischen Faktor auf die Weizenmehl-Protein-Fraktion Gluten ein.

Durch eingehende Untersuchungen von Bentley und Mitarbeitern ⁵⁷⁾ konnte nachgewiesen werden, daß nur solche Proteine bei der Behandlung mit Stickstofftrichlorid toxisch werden (z.B. Zein und Casein), welche die Aminosäure Methionin enthalten. Sie erbrachten 1950 den Beweis, daß es sich dabei um Methioninsulfoximid (5) handelt ⁸⁾.

An die Isolierung und synthetische Darstellung von 5 schloß sich eine Fülle biochemischer und pharmakologischer Untersuchungen an, Umsetzungen und Umwandlungen wurden dagegen nicht beschrieben.

Methionin-sulfoximid löst tonisch-klonische Krämpfe aus und wird deshalb in Experimenten gern als Modells substanz zur Erzeugung plötzlich auftretender Krämpfe verwendet ⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Der biochemische Effekt liegt in der Hinderung des Ammoniakstoffwechsels im Gehirn. Ammoniak wird durch Aminierung von α -Ketoglutarat, katalysiert durch das Enzym Glutamin-Dehydrogenase (GD),

zunächst zum Glutamat und anschließend durch Amidierung zum Glutamin metabolisiert. Die Amidierung wird durch Glutaminsynthetase (GS) katalysiert, durch Gaben von Methionin-sulfoximid (100 mg / kg Körpergewicht) dagegen aufgehoben ⁶¹⁾.



Von den vier Stereoisomeren des Methionin-sulfoximids ist nur das am Schwefel S-konfigurierte L-Methionin-sulfoximid wirksam, das in Gegenwart von Mg^{2+} - oder Mn^{2+} -Ionen und ATP zum L-Methionin-S-sulfoximid-phosphat phosphoryliert wird und irreversibel die Glutaminsynthetase bindet ⁶²⁾. Dadurch tritt akute Ammoniak-Intoxikation ein. Methionin-sulfoxid und -sulfon (63) blockieren ebenfalls die Glutaminsynthetase, allerdings schwächer und reversibel ⁶³⁾.

A. Meister ⁶⁴⁾ postulierte L-Methionin-S-sulfoximid als bifunktionelles System, welches das Enzym an den Haftstellen des Glutamats und des Ammoniaks angreift. Abb.12 zeigt die vermuteten Angriffsstellen für Glutamat und Ammoniak einerseits und L-Methionin-S-sulfoximid andererseits.

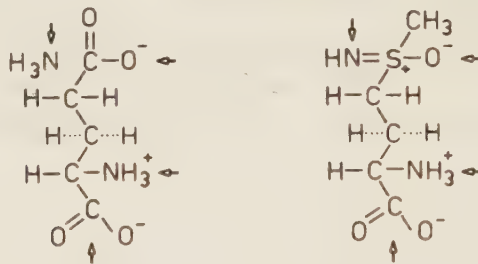
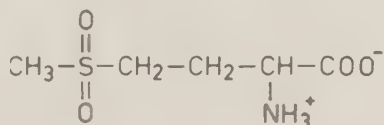


Abb. 12: Durch Pfeile gekennzeichnete, vermutete Angriffsstellen des Glutamats und Ammoniaks sowie des L-Methionin-S-sulfoximids an der Glutaminsynthetase (nach Meister)

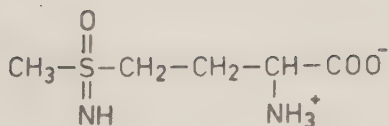
Untersuchungen von Warren und Schenker ⁶⁵⁾ und Hindfelt und Plum ⁶⁶⁾ kommen im Gegensatz dazu zu dem Ergebnis, daß eine Prämedikation mit Methionin-sulfoximid bei Mäusen, denen intravenös die LD_{50} an Ammoniumchlorid injiziert wurde, eine Ammoniak-Intoxikation verhindert.

In neueren Arbeiten zeigen Meister und Mitarbeiter ⁶⁷⁾, daß L-Methionin-S-sulfoximid, in geringerem Maße auch L-Methionin-sulfon und Aethionin-R,S-sulfoximid, das Enzym γ -Glutamincysteinsynthetase blockieren. Die Bindung an dieses Enzym ist allerdings weniger fest und reversibel.

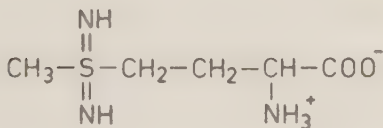
Die ausgeprägte pathophysiologische Wirkung von Methionin-sulfoximid wirft die Frage auf, ob durch Abwandlung und Umsetzung die toxischen Eigenschaften zurückgedrängt und veränderte pharmakologische Eigenschaften erhalten werden können. Eine interessante Verbindung könnte in diesem Rahmen Methionin-sulfodiimid (62) sein, das wie 5 ein aza-analoges Methionin-sulfon darstellt (Ersatz beider Sauerstoffe in 63 durch die isoelektronische NH-Funktion).



63



5

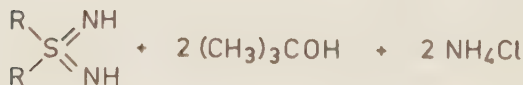


62

Die relativ junge Verbindungsklasse der Sulfodiimide wurde 1964 von Coglianò und Braude erstmals beschrieben ¹¹⁾. 1970 veröffentlichte M. Haake ³⁶⁾ ein allgemein anwendbares Verfahren, das in guten Ausbeuten zu Sulfodiimiden führt und das von mir in den vorliegenden Untersuchungen angewendet wurde.

Das bis dahin gebräuchliche Verfahren zur Darstellung von Sulfodiimiden beruht darauf, gasförmiges Chloramin im Überschuß mit Ammoniakgas auf Thioaether einwirken zu lassen, die in Alkoholen ⁶⁸⁾ oder Acetonitril ⁶⁹⁾ gelöst sind. Störend wirken dabei das in großer Menge anfallende Ammoniumchlorid und die schlecht steuerbare Chloraminkonzentration.

Haake beschreibt die Umsetzung von Thioaethern zu Sulfodiimiden mittels t-Butylhypochlorit und Ammoniak. Dazu wird der betreffende Thioaether in wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß auf ca. -40°C abgekühlt. Nach Zugabe des flüssigen, trockenen Ammoniaks wird unter Rühren tropfenweise mit t-Butylhypochlorit versetzt und innerhalb von 1-2 Tagen auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Abfiltrieren des Ammoniumchlorids und Abziehen des Lösungsmittels werden die Sulfodiimide durch Extraktion mit heißem Benzol gewonnen. Der Reaktionsmechanismus verläuft vermutlich über eine Reihe nucleophiler Substitutionsschritte, wobei als Zwischenstufe das jeweilige Sulfimid durchlaufen wird ⁷⁰⁾. Die folgende Reaktionsgleichung beschreibt den stöchiometrischen Umsatz.



1. Umsetzung von Methionin

Bislang wurden nur solche Thioaether in Sulfodiimide überführt, die keine weitere funktionelle Gruppe im Molekül enthalten ⁷⁰⁾. Das Problem der Umsetzung von Methionin und Chloramin liegt somit darin, daß neben der Thioaetherfunktion, welche zur Reaktion gebracht werden soll, zwei weitere dominierend-funktionelle Gruppen vorhanden sind. Das zeigt sich beispielsweise an den physikalischen Eigenschaften des Methionins, die maßgeblich von der Carboxyl- und Aminogruppe bestimmt werden.

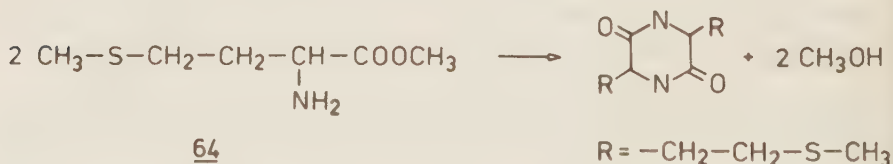
Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei der Umsetzung von Methionin mit Ammoniak und Chloramin praktisch kein Sulfodiimid entsteht. Isoliert und eindeutig identifiziert werden konnten aus den Reaktionsansätzen lediglich Ammoniumchlorid und Methionin als Ausgangsverbindung. Das IR-Spektrum des Reaktionsrückstands deutete in keiner Weise auf typische N=S=N-Banden, die erfahrungsgemäß bei $1070-1090\text{ cm}^{-1}$ als asymmetrische und $940-980\text{ cm}^{-1}$ als symmetrische Valenzschwingung auftreten ⁷¹⁾. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigte keine paramagnetische Verschiebung der S-Methyl- und S-Methylenprotonen, die als Kriterium einer eingetretenen Oxidation am Schwefel zu werten ist.

Acetonitril als Lösungsmittel, in dem Methionin praktisch unlöslich ist, wird die Umsetzung nicht begünstigen. Als wesentlich besser lösliches Ausgangsprodukt bot sich somit Methioninmethylester an.

2. Umsetzung von Methioninmethylester (64)

Die Darstellung von Methioninmethylester (64) gelingt in guter Ausbeute, wenn man in eine Mischung aus Methionin und überschüssigem, trockenem Methanol unter Erwärmen HCl-Gas einleitet ⁷²⁾. Entstandenes Esterhydrochlorid wird anschließend in Acetonitril suspendiert und unter kräftigem Rühren bei ca. -40°C mit flüssigem Ammoniak versetzt. Nach dieser Methode erhält man Methioninmethylester in Ausbeuten von 55-60 %. Noch bessere Ausbeuten liefert die Umsetzung von Methionin mit Thionylchlorid und Methanol bei 2-5°C über eine Reaktionszeit von 2 Tagen ⁷³⁾.

Beim Freisetzen des Esters 64 aus dem Hydrochlorid ist es notwendig, bei möglichst niedrigen Temperaturen mit der äquivalenten Menge Base zu arbeiten, da leicht Diketopiperazin-Bildung eintritt ⁷⁴⁾. Auch Aufbewahren von 64 bei Raumtemperatur führt rasch zum Piperazin-2,5-dion.



Die Umsetzung von Methioninmethylester (64) führte ebenfalls nicht zum gewünschten Sulfodiimid. Zwar läßt sich im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsansatzes eine paramagnetische Verschiebung der S-Methylprotonen von 2,06 zu 3,26 ppm erkennen, d.h.

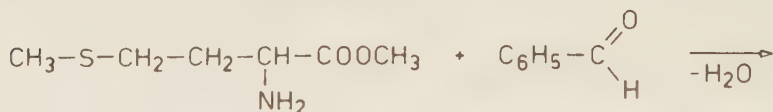
am Schwefel erfolgte offenbar Oxidation. Jedoch sind die Protonen der Aminogruppe, ursprünglich bei 1,5 ppm, nicht mehr vorhanden. Anscheinend war gleichzeitig eine Oxidation an der freien Aminogruppe erfolgt. Ein derartiges Reaktionsverhalten war auch zu erwarten, denn es ist schon seit längerem bekannt, daß Aminosäuren beim Einwirken von Oxidationsmitteln primär an der Aminogruppe angegriffen werden. Mit Natriumhypochlorit werden dabei N-Chlor-aminosäuren gebildet, die im wäßrigen Milieu unter HCl-Eliminierung einem Strecker-Abbau zu Aldehyden unterliegen ⁷⁵⁾. In Gegenwart von überschüssigem Oxidationsmittel bilden sie Nitrile ⁷⁶⁾.

3. Umsetzung von N-Benzyliden-methioninmethylester (65)

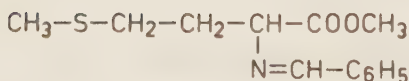
Um bei der Umsetzung zum Sulfodiimid eine Reaktion an der Aminogruppe auszuschließen, mußte eine Schutzgruppe gefunden werden, die einerseits nicht an der Reaktion teilnimmt, andererseits aber leicht abspaltbar ist. Dazu bietet sich die Bildung der Schiffischen Base mit Benzaldehyd an, die in neutraler und basischer Lösung relativ stabil ist, mit Säuren jedoch leicht abgespalten wird. N-Benzyliden-aminosäuren mit freier Carboxylgruppe sind schon seit längerem bekannt ⁷⁷⁾. Sie lassen sich in Ausbeuten von über 80 % darstellen, allerdings nur in Form ihrer Salze ⁷⁸⁾.

3.1 Darstellung von N-Benzyliden-methioninmethylester (65)

Für eine Umsetzung zum Sulfodiimid wäre allerdings ein N-Benzyliden-methioninsalz aufgrund der schlechten Löslichkeit in Acetonitril ungeeignet. Es wurde daher versucht, bei gleichzeitiger Erhaltung der Estergruppe den Benzylidenrest einzuführen. Dies gelang mir in Ausbeuten bis zu 100 % durch Erhitzen äquimolarer Mengen Benzaldehyd und Methioninmethylester in Benzol am Wasserabscheider.



64



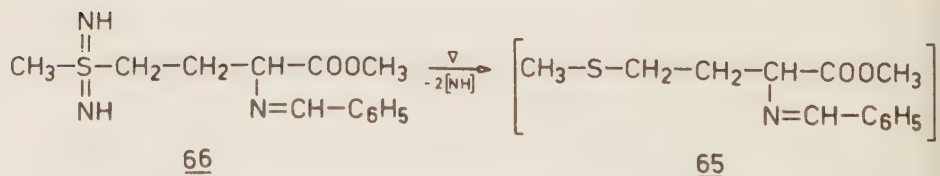
65

Der nach Chemical Abstracts bisher nicht beschriebene N-Benzyliden-methioninmethylester (65) ist ein klares, farbloses Öl, das bei 130°C / 0,1 Torr siedet. Es ist in alkalischer und neutraler Lösung sehr beständig, hydrolysiert aber in wäßrigen Säuren rasch unter Abspaltung von Benzaldehyd.

Das ¹H-NMR-Spektrum von 65 (Abb.13), aufgenommen in CCl₄ zeigt für den Benzylidenrest ein Singulett bei 8,23 ppm und zwei Multipletts im Verhältnis 2:3 bei 7,66 und 7,33 ppm.

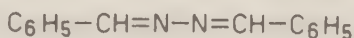
gemisch. Das ^1H -NMR-Spektrum des Gesamtrückstands aus Acetonitril zeigte paramagnetische Verschiebung der S-Methyl- und S-Methylenprotonen um 1,0 bzw. 0,5 ppm. Im IR-Spektrum waren neben einer NH-Bande bei 3280 cm^{-1} mögliche N=S=N-Absorptionen bei 955, 975 und 1110 cm^{-1} zu erkennen. Eine eindeutige Charakterisierung war jedoch nicht möglich.

Zur Auftrennung des Umsetzungsrückstands wurde versucht, mit verschiedenen Lösungsmitteln und deren Gemischen zu extrahieren. Die Extrakte zeigten im ^1H -NMR-Spektrum nur geringe unterschiedliche Zusammensetzung. Destillation im Feinvakuum führte zur explosionsartigen Zersetzung. Möglicherweise spaltet bei der thermischen Belastung, ähnlich wie bei Sulfimiden ³²⁾, Nitren ab, das in einer Folgereaktion zu Stickstoff und Ammoniak disproportioniert (vergl. S. 16). Derartige Zersetzungsreaktionen wurden auch schon bei einfachen Sulfodiimiden beobachtet und in Zusammenhang mit Sulfimid-Kontamination gebracht ⁷⁰⁾.



Auch dünnschichtchromatographische Trennung war erfolglos. Die verschiedenen Lösungsmittel und deren Gemische führten zu keiner deutlichen Auftrennung in einzelne Komponenten. Durch

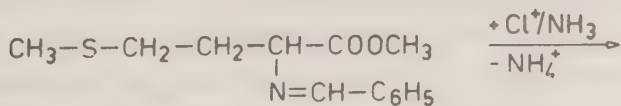
Extraktion mit heißem Ligroin konnte jedoch aus dem Umsetzungsrückstand bis zu 40 % Dibenzalazin (67)⁷⁹⁾ in Form intensiv gelb gefärbter Nadeln gewonnen werden, was wiederum auf einen Angriff des Oxidationsmittels auf den Aminosäure-Stickstoff schließen läßt.



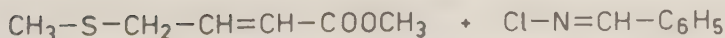
67

3.3 Diskussion möglicher Reaktionswege

Zur Interpretation der Entstehung von Dibenzalazin (67) können verschiedene Reaktionswege diskutiert werden. Das im Überschuß vorhandene t-Butylhypochlorit sollte neben dem erwarteten Angriff auf den Schwefel auch elektrophil am noch basischen Stickstoff von 65 angreifen können. Unter β -Eliminierung eines Protons und Abspaltung von N-Chlor-benzylidenimid (69) könnte es dabei zur Entstehung von γ -Methylmercapto-crotonsäuremethylester (68) kommen.



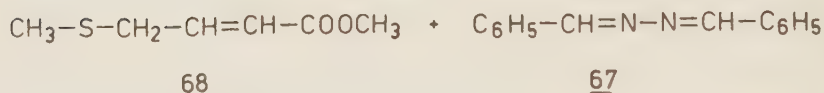
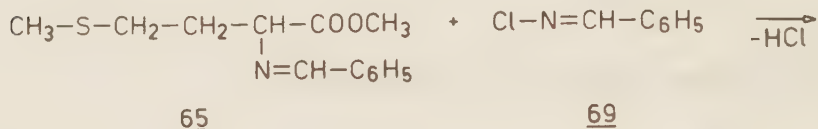
65



68

69

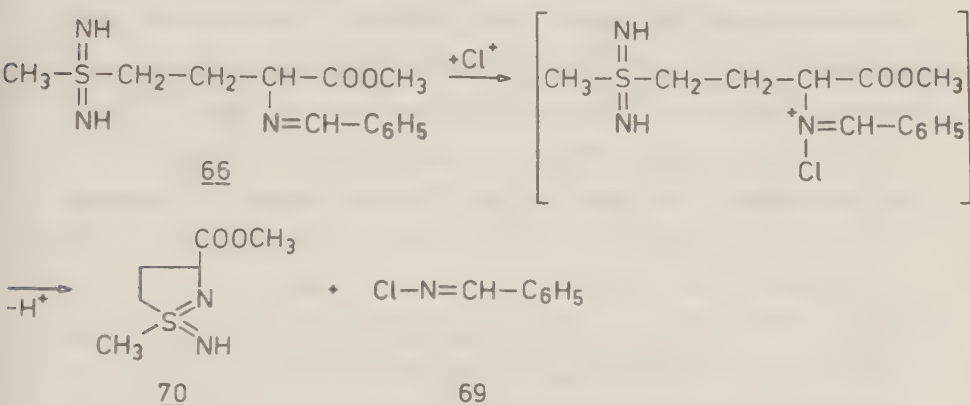
Eine Dimerisierung von N-Chlor-benzylidenimid (69) zu Dibenzalazin (67) ist bisher nicht beobachtet worden, vielmehr führt die Zersetzung dieser nur in verdünnter Lösung bei niedrigen Temperaturen beständigen N-Chlorverbindung zu Benzonitril und Chlorwasserstoff ⁸⁰⁾. Es ist aber denkbar, daß entstandenes N-Chlor-benzylidenimid (69) seinerseits elektrophil am Stickstoff der Schiffischen Base 65 angreift und zu den stabilen Spaltprodukten Dibenzalazin (67) und γ -Methylmercapto-crotonsäuremethylester (68) führen könnte.



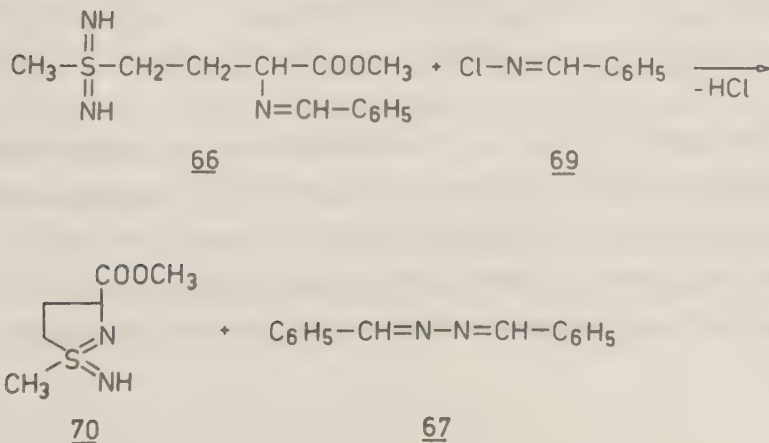
Neben Dibenzalazin wäre also eine weitere Stütze eines derartigen Reaktionsverlaufs der Nachweis von 68 in den Reaktionsprodukten. Es wurde daher γ -Methylmercapto-crotonsäuremethylester (68) auf unabhängigem Wege aus γ -Bromcrotonsäuremethylester und Methylmercaptan dargestellt ⁸¹⁾ und sein ¹H-NMR-Spektrum mit dem Spektrum des Umsetzungsrückstands verglichen. Daraus konnte kein Hinweis auf die Entstehung von 68 gewonnen werden, so daß vermutlich ein anderer Reaktionsweg zur Bildung von Dibenzalazin (67) geführt hat.

67 könnte auch über den Abbau des gewünschten, nicht isolierbaren N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66) entstanden sein. Nach elektrophilem Angriff von Hypochlorit am

Stickstoff des Benzylidenrestes und intramolekularer, nucleophiler Verdrängung von 69 am positivierten α -Kohlenstoff würde dabei der Heterocyclus 70 gebildet werden. Seine Entstehung und Struktur konnte durch Derivatisierung, die später diskutiert wird (S. 70), bestätigt werden.

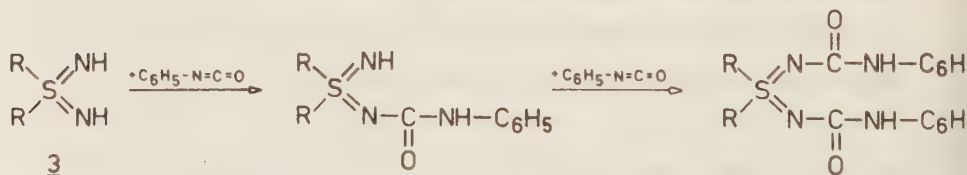


Die Bildung von Dibenzalazin (67) aus N-Chlor-benzylidenimid (69) dürfte, wie auf S. 66 diskutiert, über einen entsprechenden elektrophilen Angriff auf die Schiff'sche Base erfolgen, wobei unter Stabilisierung instabiler Zwischenstufen die nachgewiesenen Endprodukte 70 und 67 resultieren.



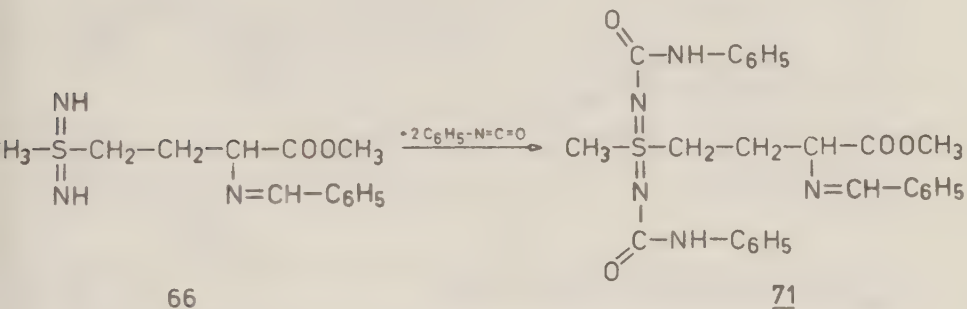
3.4 Bildung der Harnstoffderivate von 66 und 70

Da die Variation der Reaktionsbedingungen bezüglich Reaktionszeit, Reihenfolge und Mengenverhältnis der Reaktionspartner zu keinem besseren Ergebnis in Hinblick auf tatsächlich entstandenes Sulfodiimid 66 führte, wurde versucht, dieses durch Phenylisocyanat-Addition in Form eines Diharnstoffderivats 71 nachzuweisen. Derartige Additionsreaktionen sind von Wehr ⁴⁴⁾ für Sulfoximide 2 bereits früher durchgeführt und von Haeke ⁷¹⁾ auf Sulfodiimide 3 übertragen worden. Dadurch lassen sich gerade auch solche Sulfodiimide leicht charakterisieren, die aus Reaktionsansätzen nur sehr schwierig isoliert oder gereinigt werden können ⁸²⁾. In Benzol, Methylenchlorid und Aether zum Beispiel addieren sie rasch und meist quantitativ Phenylisocyanat. Bei äquimolarer Umsetzung entstehen die monosubstituierten, in Gegenwart von überschüssigem Isocyanat die disubstituierten Derivate ⁸³⁾.



Zur Charakterisierung von N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66) in den unter 3.2 genannten Reaktionsansätzen wurde daher der klare Benzolextrakt mit einem Überschuß an Phenylisocyanat versetzt. Bereits nach wenigen Minuten fiel eine farblose, amorphe Verbindung aus, die sich aus keinem

der gebräuchlichen Lösungsmittel umkristallisieren ließ. Lediglich Umfällen aus Dimethylsulfoxid / Wasser-Gemischen konnte zur groben Reinigung herangezogen werden.



Die ^1H -NMR-Spektren in DMSO-d_6 und DMF-d_7 bestätigen die Struktur 71. Die NH-Protonen des Harnstoffs erscheinen als Singulett bei 9,3 ppm, das Methinproton des Benzylidenrestes ebenfalls als Singulett bei 8,8 ppm. Die Phenylprotonen kommen als Multi-plett zwischen 6,7 und 7,6 ppm zur Resonanz, das Proton am α -Kohlenstoff bei 4,6 ppm. Ein Aufspaltungsmuster ist hier aufgrund der schlechten Auflösung ebensowenig zu erkennen wie für die S-Methylenprotonen bei 3,9 ppm und die β -ständigen Methylenprotonen bei 2,3 ppm. Die Ester-methyl- und S-Methylprotonen kommen als Singulett bei 3,7 bzw. 3,6 ppm zur Resonanz. Das Integrations-verhältnis der registrierten Protonensignale entspricht den er-warteten Werten.

Das IR-Spektrum, aufgenommen in KBr, zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3290 cm^{-1} , eine Esterbande bei 1725 cm^{-1} und als charakteristische sekundäre Amid-Absorption zwei intensive Banden bei 1620 und 1515 cm^{-1} (Abb.14).

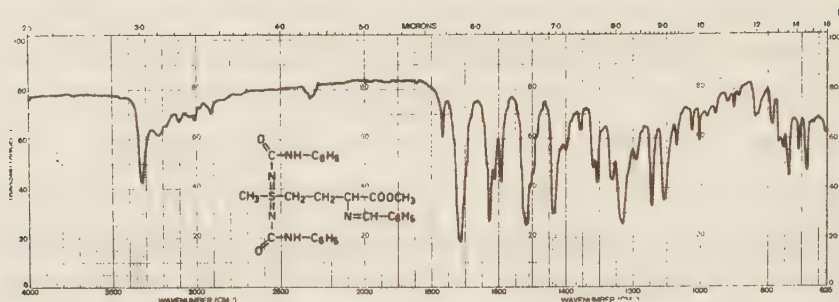


Abb. 14: IR-Spektrum von 71 in KBr

Da sich der Harnstoff 71 nicht umkristallisieren ließ, stimmen die gefundenen Analysendaten nur annähernd mit den berechneten Werten überein. Auch eine Bestimmung des Molekulargewichts mit Hilfe des Massenspektrums war erfolglos.

Versetzen des aus dem Reaktionsrückstand gewonnenen Aetherextraktes mit Phenylisocyanat lieferte ein weiteres kristallines Produkt, das sich von dem oben beschriebenen Harnstoff deutlich unterschied. Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.15) fällt auf, daß statt der erwarteten 15 lediglich 5 Phenylprotonen vorhanden sind. Außerdem fehlt das Resonanzsignal des Methinprotons. Die Lage der übrigen Signale jedoch ist kaum verändert, ebenso deren Integrationsverhältnis.

Das IR-Spektrum zeigt eine NH-Bande bei 3240 cm^{-1} und intensive Absorption bei 1755 cm^{-1} , die der Estergruppe zuzuordnen ist. Die Banden bei 1635 und 1540 cm^{-1} sind charakteristisch für ein sekundäres Amid ("Amid I" und "Amid II"). Aus den Ana-

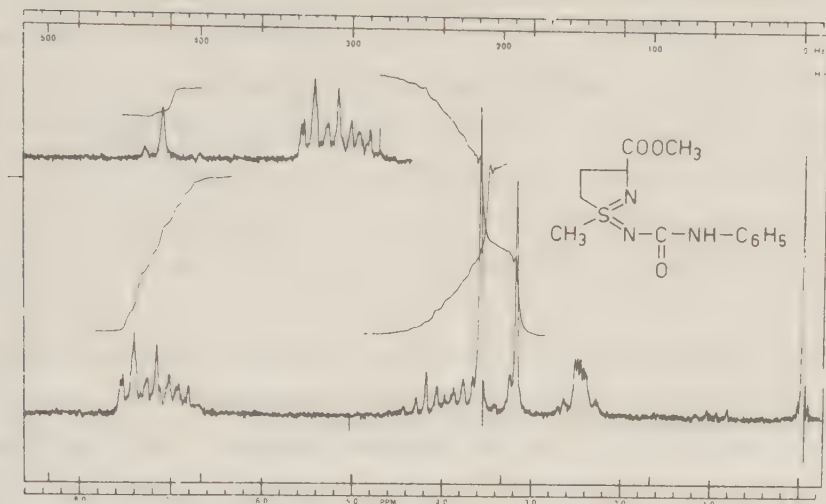
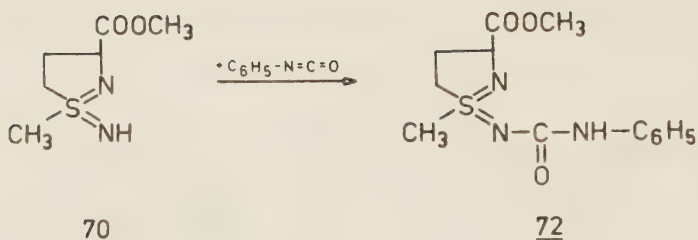


Abb. 15: ^1H -NMR-Spektrum von 72 in DMSO-d_6

lysendaten des aus Acetonitril umkristallisierten Harnstoffderivats 72 errechnet sich die Summenformel $\text{C}_{13} \text{H}_{17} \text{N}_3 \text{O}_3$. Bei der Diskussion der Entstehung von Dibenzalazin 67 (S.67) war die Bildung eines cyclischen Sulfodiimids 70 in Betracht gezogen worden. Durch Addition von Phenylisocyanat an diesen im Reaktionsgemisch vorliegenden Heterocyclus läßt sich die Bildung des Harnstoffderivates 72 zwanglos erklären, dessen spektroskopische Daten und Summenformel im Einklang mit der Thiazolin-Struktur stehen. Der Nachweis von 72 kann somit als Hinweis für den in 3.3 vermuteten Reaktionsweg angesehen werden.



3.5 Hydrolyseversuche am Umsetzungsrückstand

Da es nicht möglich war, N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66) zu isolieren, wurde versucht, durch Abspalten der Schutzgruppen das freie Methionin-sulfodiimid (62) zu erhalten.

Bentley und Whitehead ⁸⁾ hatten mit Erfolg bei der Darstellung von Methionin-sulfoximid stark saure Ionenaustauscher eingesetzt und damit die Aminosäure von den begleitenden Verunreinigungen abgetrennt. Dazu wurde von ihnen die saure Reaktionslösung auf den Ionenaustauscher gegeben, durch Waschen mit reichlich Wasser von Verunreinigungen befreit und anschließend das auf der Säule in protonierter Form festgehaltene Methionin-sulfoximid mit 5 %igem Ammoniak extrahiert.

Zum Freisetzen von Methionin-sulfodiimid aus 66 wurde daher ein Teil des Umsetzungsproduktes in 0,5 N-Salzsäure gegeben und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dabei setzte sich Benzaldehyd ab, der durch Ausschütteln mit Äther entfernt wurde. Anschließend wurde alkalisch gestellt und 15 Minuten

am Rückfluß erhitzt. Die auf 0°C abgekühlte Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und über einen stark sauren Ionenaustauscher abgetrennt. Die Ammoniak-Konzentration wurde beim Extrahieren der Säule kontinuierlich um jeweils 0,5 % von 0,5-10 % gesteigert. Nach dem Eindampfen der Eluate konnte aus den ersten vier Fraktionen lediglich etwas Methionin-sulfoximid (5) isoliert werden, die übrigen Eluate enthielten keine Produkte.

Das isolierte Methionin-sulfoximid (5), dessen Struktur durch eine auf authentischem Wege hergestellte Vergleichsprobe ⁸⁾ ermittelt wurde, kann als Nebenprodukt der Umsetzung von Methionin und Chloramin aufgefaßt werden. Eine Hydrolyse aus Methionin-sulfodiimid (62) scheint unwahrscheinlich, da entsprechende Hydrolyseversuche für Sulfodiimide in wäßriger Salzsäure bisher nie zur Isolierung von Sulfoximiden geführt haben, sondern immer unter Spaltung einer C-S-Bindung und Abspaltung von Ammoniumchlorid zu entsprechenden Sulfensäurederivaten und Alkylhalogeniden ⁶⁸⁾.

4. Umsetzung von N-Benzoyl-methioninmethylester (74)

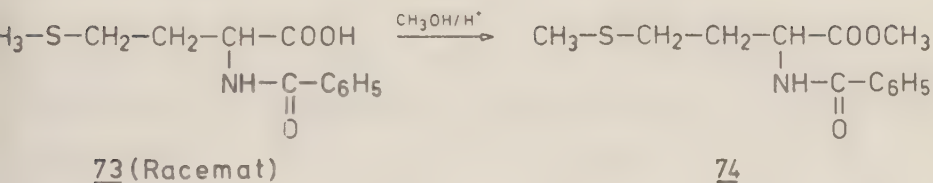
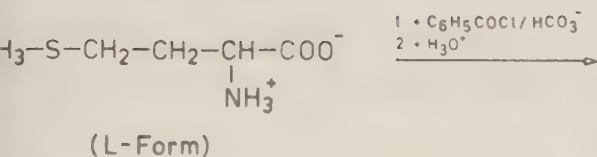
Aus den in Kapitel 3 beschriebenen Untersuchungen folgt, daß für die Umsetzung des Methioninmethylesters zum Sulfodiimid der Benzylidenrest als Schutzgruppe der Aminofunktion offenbar ungeeignet ist. Daher wurden für weitere Versuche stabilere, N-acylierte Methioninester eingesetzt, deren Schutz-

gruppen an Carboxyl- und Aminofunktion erst unter schärferen Reaktionsbedingungen abgespalten werden können. Ein derartiges Derivat ist der N-Benzoyl-methioninmethylester (74).

4.1 Darstellung von N-Benzoyl-methioninmethylester (74)

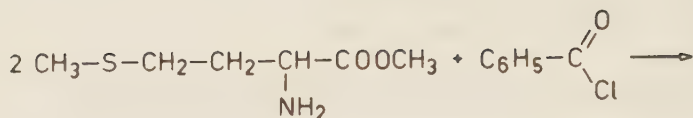
Zur Darstellung wurde Methionin in 5 %iger wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung zunächst mit Benzoylchlorid umgesetzt und N-Benzoyl-methionin (73) durch Ansäuern mit Bromwasserstoffsäure zusammen mit Benzoesäure ausgefällt. Durch mehrfaches Waschen mit Petroläther wurde Benzoesäure abgetrennt und 73 als Rückstand aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Verestern mit trockenem Methanol und HCl-Gas führte in Ausbeuten von 85-90 % zum N-Benzoyl-methioninmethylester (74) ⁸⁴⁾.

Da in späteren Untersuchungen auch das optisch reine L-Enantiomere von 74 benötigt wurde, soll auf die Problematik derartiger Synthesen hier kurz hingewiesen werden. Ausgehend von L-Methionin läßt sich der vorstehend geschilderte Reaktionsweg nämlich nicht auf die Darstellung von N-Benzoyl-L-methioninmethylester übertragen. Obwohl die Konfiguration freier Aminosäuren recht stabil ist und Racemisierung nur unter extrem alkalischen Bedingungen eintritt, erleichtert die Substitution an der Aminofunktion durch einen elektronenziehenden Acylrest die Ablösung des Protons am α -Kohlenstoffatom bereits so, daß eine Racemisierung schon bei der Bildung von N-Benzoyl-L-methionin (73) in der wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung eintritt ⁸⁵⁾.

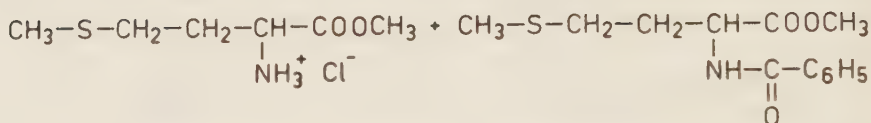


Zur Darstellung von optisch reinem N-Benzoyl-L-methioninmethylester (74) wurde daher von L-Methioninmethylester (64) ausgegangen, der in Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einem halben Äquivalent Benzoylchlorid versetzt wurde. Abtrennen des ausgefallenen L-Methioninmethylesterhydrochlorids und Einengen der Lösung führte zur optisch reinen L-Form von 74 in Ausbeuten von 90 %.

Als charakteristische IR-Daten von 74 (L-Form) sind eine NH-Bande bei 3300 cm^{-1} , die Esterbande bei 1750 cm^{-1} und die Säureamid-Absorption bei 1635 und 1520 cm^{-1} zu nennen. Im ^1H -NMR-Spektrum, aufgenommen in Pyridin- d_5 , erscheinen die S-Methylenprotonen als Singulett bei $1,95 \text{ ppm}$, die C- CH_2 -C-Protonen als Multiplett bei $2,25 \text{ ppm}$ und die S-Methylenprotonen als Triplet bei $2,7 \text{ ppm}$. Die Estermethylprotonen absorbieren bei $3,62 \text{ ppm}$ als Singulett, das Proton am α -Kohlenstoff als scheinbares



64 (L-Form)



(L-Form)

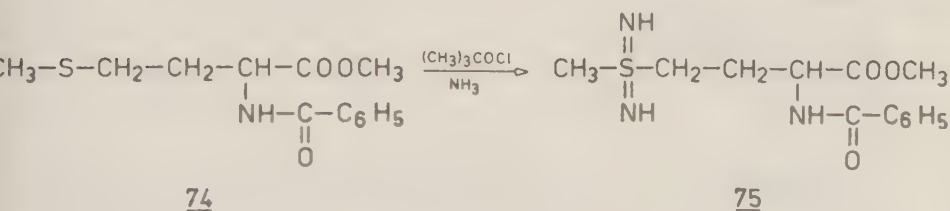
74 (L-Form)

Quadruplett bei 5,13 ppm. Die Phenylprotonen bilden Multipletts im Verhältnis 2:3 bei 7,32 und 8,12 ppm. Das Säureamidproton erscheint bei 9,23 ppm als Dublett.

4.2 Reaktion von N-Benzoyl-methioninmethylester (74) mit t-Butylhypochlorit in Ammoniak zum Sulfodiimid 75

Die Umsetzung von N-Benzoyl-methioninmethylester (74) mit t-Butylhypochlorit und Ammoniak unter den im praktischen Teil angegebenen Reaktionsbedingungen führt in nahezu quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Sulfodiimid 75, einem gelb-braunen, unangenehm riechenden Öl, das auch nach Wochen im Kühlschrank nicht durchkristallisiert. Aufgrund der Erfahrungen beim N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66) wurde auf eine

Destillation, die möglicherweise ebenfalls zur explosionsartigen Zersetzung geführt hätte, verzichtet. Nach mehreren Stunden am Feinvakuum erstarrt 75 zu einer gelben, amorph-viskosen Masse, die stark hygroskopisch ist und an der Luft sofort wieder flüssig wird.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 75 (Abb.16), aufgenommen in CDCl_3 , fällt deutlich die paramagnetische Verschiebung der S-Methyl- und S-Methylenprotonen um 1,0 bzw. 0,5 ppm gegenüber der Ausgangsverbindung auf. Weiterhin sind zwei NH-Protonen als verbreitertes Signal zwischen 2,1 und 3,0 ppm zu finden. Die übrigen Signale stimmen in Lage, Aufspaltung und Integral weitgehend mit denen der Ausgangsverbindung überein.

Als charakteristische IR-Daten sind eine NH-Bande bei 3220 cm^{-1} und die N=S=N-Absorption bei 1070 cm^{-1} für die asymmetrische und 930 cm^{-1} für die symmetrische Valenzschwingung zu nennen. Die Umsetzung von N-Benzoyl-L-methioninmethylester (74) zur L-Form des Sulfodiimids 75 gelingt unter Erhaltung der Konfiguration. In einem Kontrollversuch wurde optisch aktiver Ester 2 Tage in trockenem Acetonitril mit Ammoniak bei Temperaturen zwischen -40 und $+20^\circ\text{C}$ gerührt. Dabei blieb die spezifische Drehung unverändert.

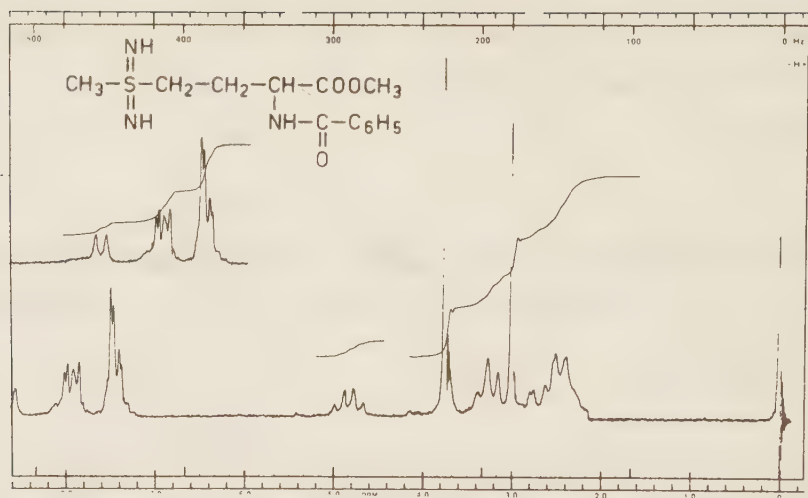
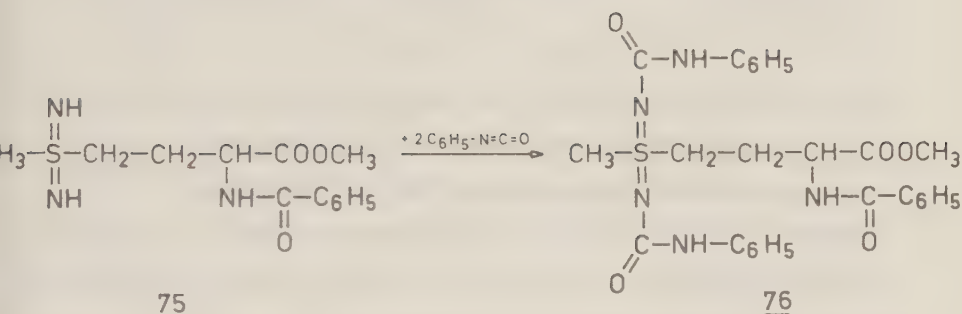


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid (75) in CDCl_3

4.3 Addition an Phenylisocyanat

Zur weiteren Identifizierung wurde 75 in trockenem Acetonitril aufgelöst und unter Rühren tropfenweise mit Phenylisocyanat versetzt. Nach einigen Minuten fiel der Diharnstoff 76 als farbloser, kristalliner Niederschlag aus.

76 ist ebenfalls in den gebräuchlichen Lösungsmitteln so wenig löslich, daß kein Umkristallisierungsversuch gelingt. Durch mehrfaches Auskochen mit Aethanol erhält man jedoch ein gereinigtes Produkt, das zur exakten Bestimmung der Elementaranalyse ausreicht.



Im IR-Spektrum treten als charakteristische Absorptionen die NH-Bande bei 3310 cm^{-1} , die Esterbande bei 1750 cm^{-1} und die Säureamidbanden bei 1635 und 1520 cm^{-1} auf. Die intensiven Banden bei 1110 und 960 cm^{-1} sind vermutlich den $\text{N}=\text{S}=\text{N}$ -Valenzschwingungen zuzuordnen.

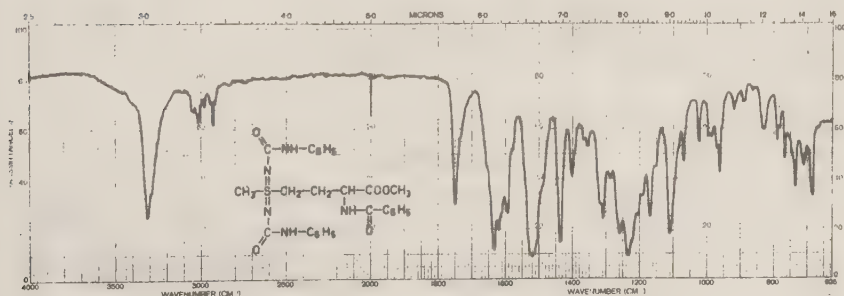


Abb. 17: IR-Spektrum von 76 in KBr

4.4 Cyclisierung von N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfo- diimid (75)

N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid (75) besitzt neben den beiden nucleophilen Imidstickstoffen ein elektrophiles Zentrum am Carboxylkohlenstoff. Da die Methoxygruppe unter basischer Katalyse leicht als Methanol abspaltet, ist im wasserfreien Milieu eine intra- bzw. intermolekulare Kondensation zu erwarten.

Löst man 75 in Aethanol und versetzt mit katalytischen Mengen Natriumalkoholat, so beginnen nach wenigen Minuten glänzende Kristalle auszufallen. Durch 15-minütiges Erhitzen am Rückfluß kann die Ausbeute erheblich gesteigert werden.

Als Charakteristika dieser Verbindung fallen im IR-Spektrum (Abb.18) das Fehlen der Esterbande und eine neu hinzugekommene tertiäre Säureamid-Absorption bei 1660 cm^{-1} auf. Weitere typische Banden finden sich im NH-Bereich bei 3300 und 3205 cm^{-1} , sowie vermutlich N=S=N-Valenzschwingungen bei 1075 , 1020 und 945 cm^{-1} .

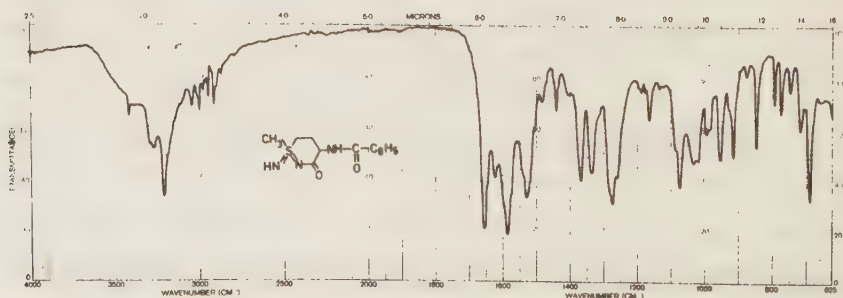


Abb. 18: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (77) in KBr

Der Verlust der Estergruppe wird auch durch das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 19) bestätigt, das sich in DMF-d_7 aufnehmen läßt. Das Säureamidproton erscheint als Dublett bei 8,38 ppm, die Phenylprotonen im Aufspaltungsverhältnis 2:3 bei 7,95 bzw. 7,43 ppm. Das Proton am α -Kohlenstoff kommt zusammen mit einem Imidproton und den S-Methylenprotonen als Multiplett zwischen 3,4 und 4,8 ppm, die S-Methylprotonen als Singulett bei 3,33 ppm zur Resonanz. Die restlichen beiden Methylenprotonen sind bei 2,43 ppm als Multiplett zu finden.

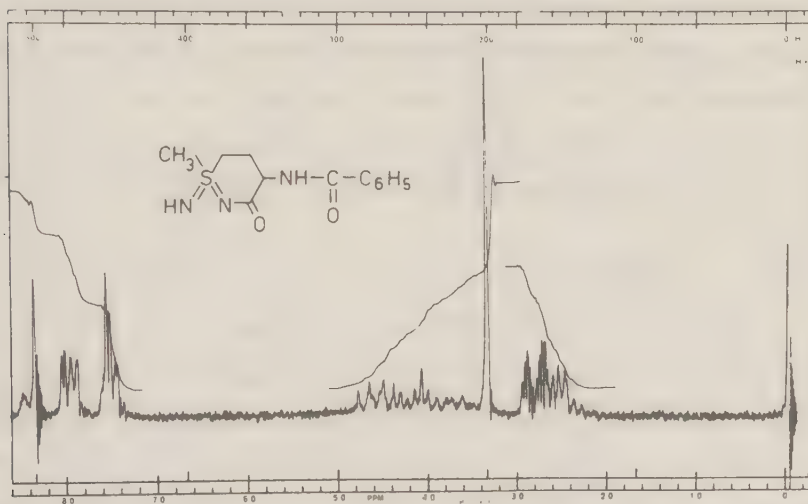
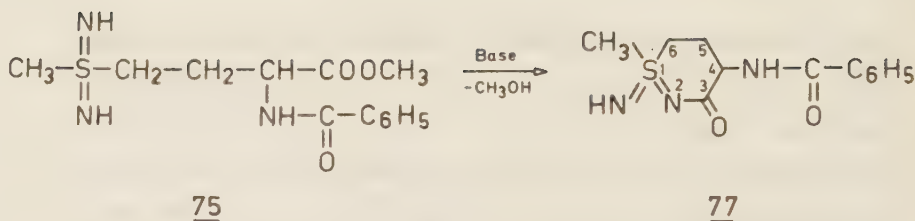
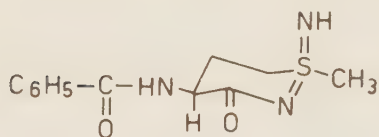


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (77) in DMF-d_7

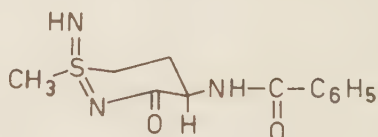
IR- und ^1H -NMR-Spektren bestätigen also den erwarteten Ring-schluß zu 1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (77), dem Lactam des N-Benzoyl-methionin-sulfodiimids. Dieses wird auch durch die Elementaranalyse gestützt.



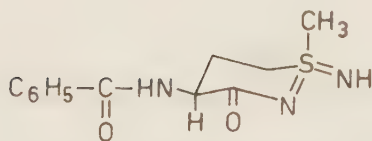
75 besitzt am α -Kohlenstoff ein Asymmetriezentrum. Durch Ringschluß zu 77 wird ein zweites Asymmetriezentrum am Schwefel gebildet, so daß die vier verschiedenen Formen 77a-d postuliert werden können. Von diesen sind die beiden waagerechten Kombinationen enantiomer, die beiden senkrechten und kreuzweisen Kombinationen diastereomer.



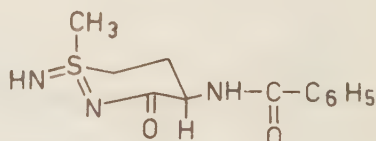
77a (1-S, 4-S)



77b (1-R, 4-R)



77c (1-R, 4-S)



77d (1-S, 4-R)

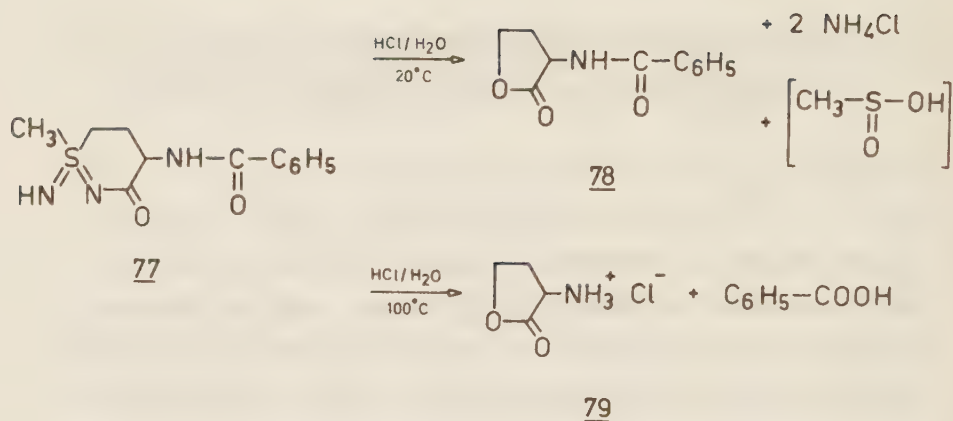
Ein Auftrennen des Gemisches wurde nicht versucht. Zur Isolierung der Diastereomeren empfahl sich vielmehr, den Ringschluß ausgehend vom optisch aktiven 75 zu versuchen und die entstandenen Diastereomeren zu trennen. Unter den basischen Reaktionsbedingungen trat allerdings mit N-Benzoyl-L-methioninmethylester-sulfodiimid (vergl. S.77) rasche Racemisierung ein, so daß alle vier Stereoisomeren vorlagen.

4.5 Hydrolytische und reduktive Spaltung von 1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (77)

Um das am Aminosäurestickstoff nicht acylierte, "freie" Lactam 92 (S. 94) des Methionin-sulfodiimids zu erhalten, wurde 77 wiederholt sauren Hydrolysebedingungen unterworfen. Wurde 77 beispielsweise in 1N-Salzsäure suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt, so bildete sich rasch eine klare Lösung, aus der nach vorsichtigem Eindampfen und Versetzen mit wenig Wasser beim Abkühlen auf 0°C farblose Kristalle gewonnen wurden, die jedoch keinen Schwefel mehr enthielten. Der Verlust der S-Methylgruppe und des Imidprotons wurde vom ^1H -NMR-Spektrum bestätigt, das lediglich die Protonen des N-Benzoylrestes und der übrigen Methylenprotonen im ursprünglichen Integrationsverhältnis zeigte.

Im IR-Spektrum finden sich neben der charakteristischen NH-Absorption des Benzoylrestes bei 3250 cm^{-1} Banden für die Amidgruppierung bei 1630 und 1540 cm^{-1} ("Amid I" und "Amid II"). Zusätzlich tritt eine intensive Absorption bei 1760 cm^{-1} auf, die einem Fünfring-Lacton zugeordnet werden kann. Elementaranalyse und Vergleich mit einer authentischen Probe ⁸⁶⁾ bestätigten die Vermutung, daß es sich dabei um das α -Benzamido- γ -butyrolacton (78) handelte.

In Analogie zu Befunden im Arbeitskreis von Appel ⁶⁸⁾ und Haake ⁷⁰⁾ über den hydrolytischen Abbau von Sulfodiimiden 3 in wäßriger Salzsäure war im vorliegenden Fall 77 neben 78 auch die Bildung von Methansulfinsäure und Ammoniumchlorid zu erwarten. Tatsächlich konnte Sulfinsäure über eine Farbreaktion

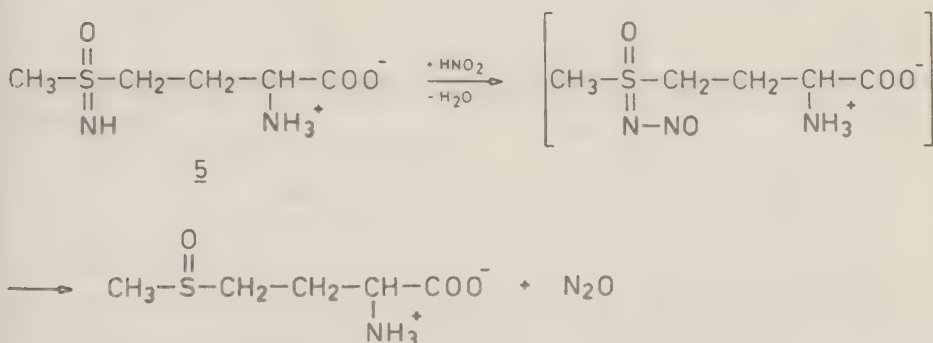


mit Phenol und konzentrierter Schwefelsäure ⁸⁷⁾ nachgewiesen werden, während Ammoniumchlorid nach Isolierung aus der wäßrigen Lösung identifiziert wurde.

Führt man die Reaktion in der Siedehitze aus, wird zusätzlich auch der Benzoylrest abgespalten. Neben Benzoesäure wurde α -Amino- γ -butyrolactonhydrochlorid (79) isoliert. Die Spaltung von 78 zu 79 unter ähnlichen Bedingungen ist bereits von Hill und Robson ⁸⁸⁾ beschrieben worden.

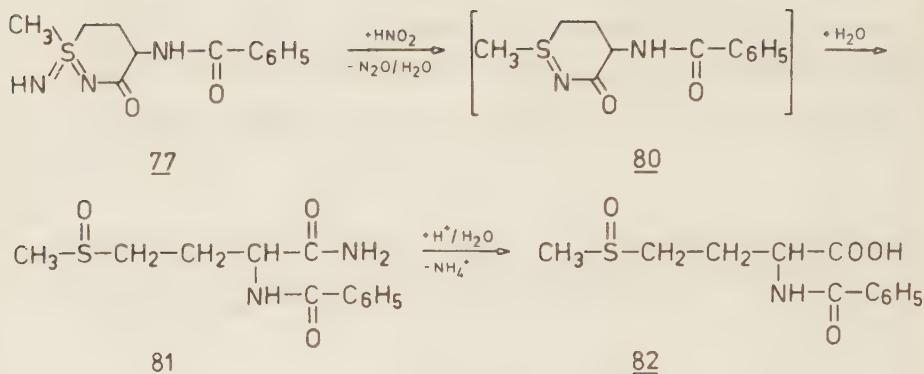
In 50 %iger Essigsäure zeigte 77 bei Raumtemperatur auch nach mehreren Tagen keine Veränderung. Dagegen trat beim Erhitzen innerhalb von einer Stunde quantitativ Spaltung zum α -Benzamido- γ -butyrolacton (78) ein. Eine hydrolytische Abspaltung des Benzoylrestes konnte dagegen nicht beobachtet werden. Williams und Mitarbeiter ⁸⁹⁾ entdeckten, daß Sulfoximide mit der stöchiometrischen Menge salpetriger Säure in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Sulfoxiden reagieren. Meister ⁹⁰⁾ fand, daß L-Methionin-S-sulfoximid selektiv am Imidstickstoff angegriffen wird, während die α -Aminogruppe völlig intakt

bleibt. Die Umwandlung zum Sulfoxid verläuft mit vollständiger Retention der Konfiguration am Schwefel. Als Reaktionsmechanismus wird die Bildung des N-Nitrosoderivats vorgeschlagen, das anschließend in das Sulfoxid und N₂O zerfällt (Schema IX).



Schema IX

Bei der analogen Umsetzung von 77 wäre demnach eine Reduktion zum Lactam 30 des Methionin-sulfinimids zu erwarten. Wurde 77 mit der äquivalenten Menge Natriumnitrit in Wasser suspendiert und bei 0°C 0,5 N-Salzsäure zugetropft, so löste sich 77 unter Gasentwicklung auf. Nach einigen Minuten fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Seine spektroskopischen Daten und Elementaranalyse entsprachen jedoch nicht der Struktur 80. Es handelte sich vielmehr um N-Benzoyl-methioninamid-sulfoxid (81), das sehr wahrscheinlich aus zunächst entstandenem Sulfinimid 80 durch Hydrolyse der S=N-Bindung entstanden ist. Wird die Umsetzung in überschüssiger Säure durchgeführt, so hydrolysiert auch die primäre Amidgruppe, und man erhält N-Benzoyl-methionin-sulfoxid (82).



Eine Abspaltung der N-Benzoyl-Schutzgruppe dagegen ist auch hier offenbar erst unter schärferen Reaktionsbedingungen möglich. Daher wurden für weitere Untersuchungen zur Darstellung von "freiem" Methionin-sulfodiimid (62) besser abspaltbare Schutzgruppen in Betracht gezogen.

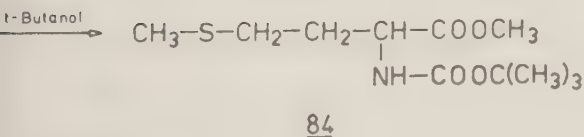
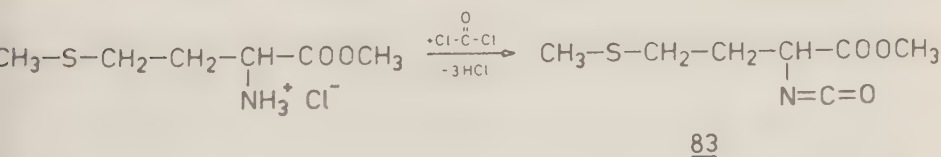
5. Darstellung von N-t-Butoxycarbonyl-methioninmethylester-sulfodiimid (87) und N-Carbobenzoxy-methioninbenzylester-sulfodiimid (88)

In der modernen Peptidchemie haben sich aus der Vielzahl der zur Blockierung der Aminofunktion vorgeschlagenen Gruppen besonders die t-Butoxycarbonylgruppe (Boc) und der Carbobenzoxyrest (Cbo) bewährt. Ihre Bedeutung liegt in der Kombinationsmöglichkeit, wobei eine nahezu ideale Selektivität gegeben ist. Der Cbo-Rest ist selektiv neben der Boc-Gruppe durch kataly-

tische Hydrierung abspaltbar. Die Boc-Gruppe wird mit Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure unter so milden Bedingungen acidolytisch gespalten, daß der Cbo-Rest dabei nicht angegriffen wird.

5.1 Synthese von N-Boc-Methioninmethylester (84) und N-Cbo-Methioninbenzylester (86)

Methioninmethylesterhydrochlorid bildet mit Phosgen das Isocyanat 83, das bei der anschließenden Alkoholyse mit t-Butanol in N-Boc-Methioninmethylester (84) übergeht. Von McKay und Albertson ⁹¹⁾ wurde 84 nur als Zwischenprodukt bei der Darstellung von N-Boc-Aminosäuren erwähnt. Es läßt sich durch Destillation bei 115°C / 0,03 Torr in reiner Form gewinnen.



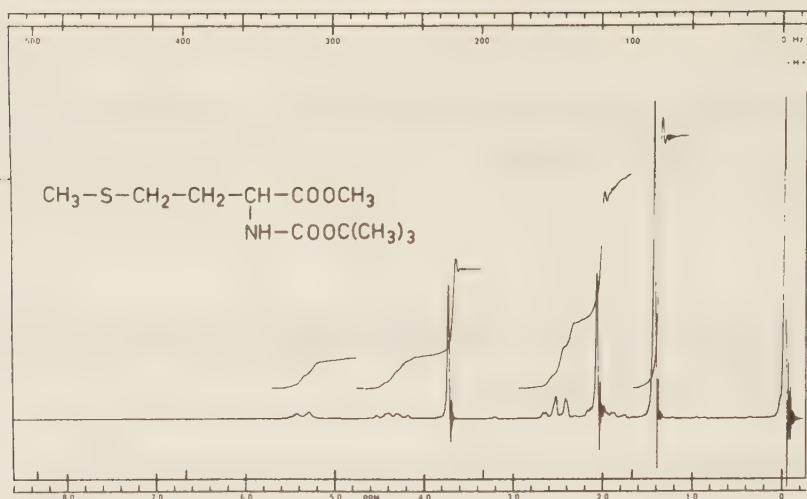
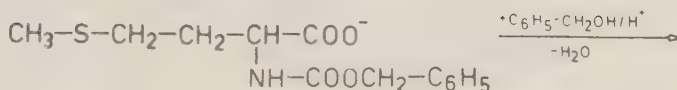
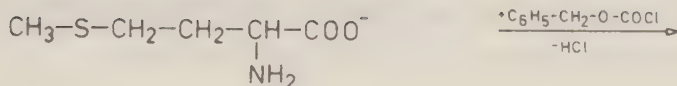
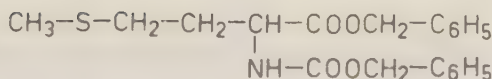


Abb. 20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von N-Boc-Methioninmethylester (84)
in CDCl_3

Zur Darstellung von N-Cbo-Methioninbenzylester (86) wurde Methionin in alkalisch-wäßriger Lösung unter Eiskühlung portionsweise mit Chlorameisensäurebenzylester versetzt und durch Ansäuern mit Salzsäure als N-Cbo-Methionin (85) ausgefällt ⁹²⁾. Durch Kochen am Wasserabscheider wurde 85 anschließend mit Benzylalkohol unter p-Toluolsulfonsäure-Katalyse zu 86 verestert ⁹³⁾.



85

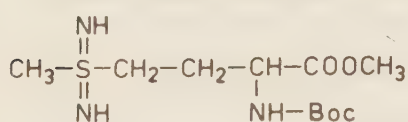


86

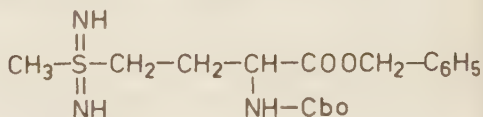
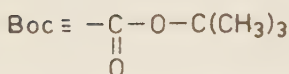
5.2 Umsetzung zu den Sulfodiimiden 87 und 88

Die Umsetzung von 84 zum N-Boc-Methioninmethylester-sulfodiimid (87) verlief weder quantitativ noch ohne Nebenreaktionen. Durch Extraktion mit heißem Ligroin konnte aus dem Rohprodukt nicht umgesetzter N-Boc-Methioninmethylester abgetrennt werden. Der Rückstand wurde mit heißem Benzol extrahiert, die Lösung filtriert und eingedampft. Das so gewonnene Öl zeigte aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums, daß nur geringfügig verunreinigtes Sulfodiimid 87 vorlag (geringere Intensität des NH-Boc-Resonanzsignals gegenüber der Ausgangsverbindung). Als Nebenprodukt kommt möglicherweise die N-Chlor-Boc-Verbindung in Frage ⁹⁴⁾.

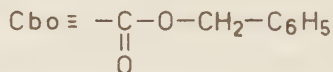
Die Umsetzung von 86 zum Sulfodiimid 88 gelang ebenfalls nicht quantitativ, die Isolierung jedoch ohne Kontamination mit Nebenprodukten auf chromatographischem Wege.



87



88



Die Sulfodiimide 87 und 88 sind äußerst hygroskopische Öle, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten. Ihre IR-Spektren zeigen als typische Sulfodiimid-Absorption breite Banden um 1050 und 950 cm⁻¹. In den ¹H-NMR-Spektren ist deutlich die paramagnetische Verschiebung der S-Methyl- und S-Methylenprotonen gegenüber den Ausgangsverbindungen (vergl. Abb.20) zu erkennen. Die S-Imidprotonen treten als breites Signal zwischen 2,5 und 3,3 ppm auf (Abb.21).

5.3 Cyclisierung der Sulfodiimide 87 und 88

Nucleophiler Angriff eines Imidstickstoffs am Carboxylkohlenstoff führte im Fall der Methioninderivate 87 und 88 zu 1-Methyl-3-oxo-4-t-butoxycarbamoyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (89) und 1-Methyl-3-oxo-4-benzoxycarbamoyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (90). Die Reaktion verläuft basenkatalysiert in Ausbeuten von 75-85 %. Zur Umsetzung muß ca. 30 Minuten am Rückfluß erhitzt werden. Eine Reaktion

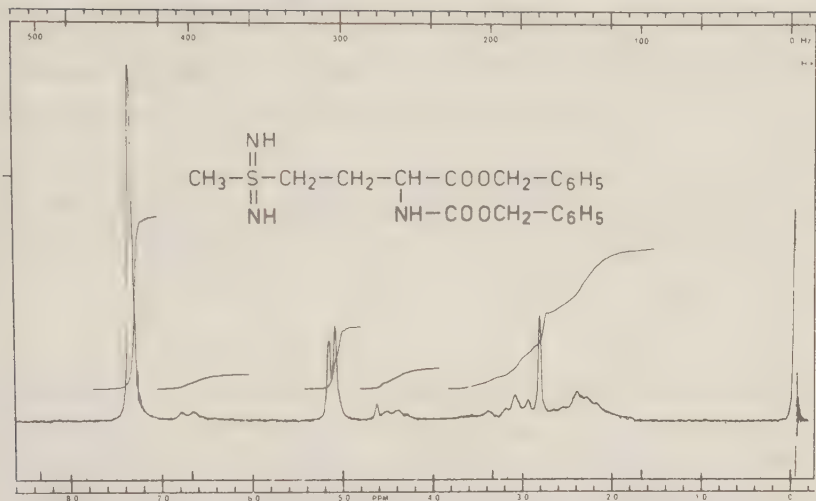
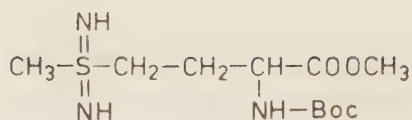


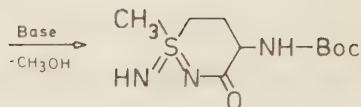
Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von N-Cbo-Methioninbenzylester-sulfodiimid (88) in CDCl_3

bei Raumtemperatur, wie sie beim N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid (77) beobachtet werden konnte (vergl. 4.4), gelingt nicht. Auch in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Dimethylformamid trat ohne Basenzusatz kein Ringschluß ein.

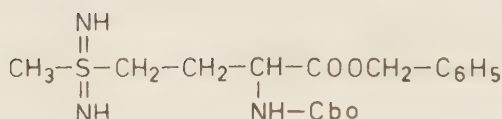
Die neuartigen Heterocyclen 89 und 90 sind kristalline Verbindungen, die sich aus Aethanol umkristallisieren lassen. Ihre IR-Spektren zeigen NH-Banden zwischen 3240 und 3320 cm^{-1} , Esterbanden bei 1715 bzw. 1695 cm^{-1} und Säureamid-Absorption zwischen 1620 - 1625 sowie 1525 - 1545 cm^{-1} . Als asymmetrische $\text{N}=\text{S}=\text{N}$ -Valenzschwingung können möglicherweise die Banden bei 1035 bzw. 1020 cm^{-1} , als symmetrische Schwingung die Absorption bei 930 bzw. 925 cm^{-1} angesehen werden (Abb.22).



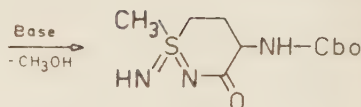
87



89



88



90

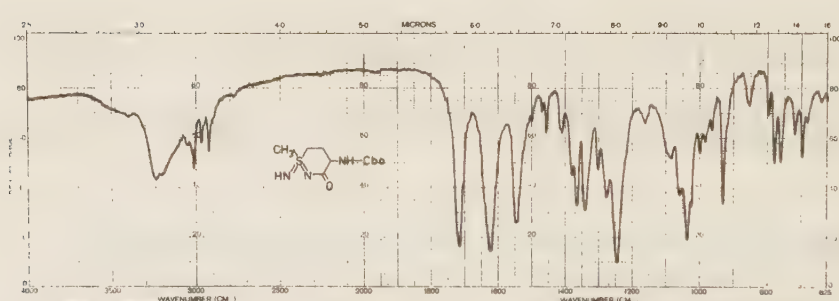
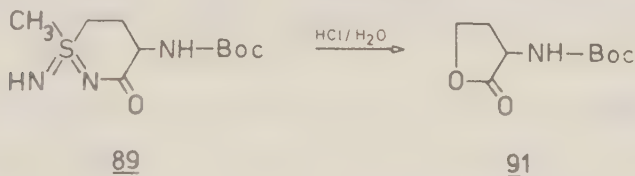


Abb. 22: IR-Spektrum von 1-Methyl-3-oxo-4-benzoxycarbamoyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (90) in KBr

Um abzuklären, ob der Ringschluß hier unter Erhaltung der Konfiguration am α -Kohlenstoff verläuft, wurde N-Boc-L-Methionin-methylester-sulfodiimid (87, L-Form) zu 89 cyclisiert und durch saure Hydrolyse zum α -t-Butoxycarbamoyl- γ -butyrolacton (91) abgebaut. Optisch reines α -t-Butoxycarbamoyl- γ -L-butyrolacton wurde 1972 von Sugano und Miyoshi ⁹⁵⁾ mit einer spezifischen Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27,6^\circ$ beschrieben. Die Spaltung verlief innerhalb von einer Stunde bei Raumtemperatur in wäßriger Salzsäure praktisch vollständig. Das

isolierte Lacton 91 zeigte jedoch keine optische Aktivität. Daraus kann geschlossen werden, daß unter den basischen Reaktionsbedingungen der Ringschluß zu 89 unter gleichzeitiger Racemisierung am α -Kohlenstoffatom verläuft.

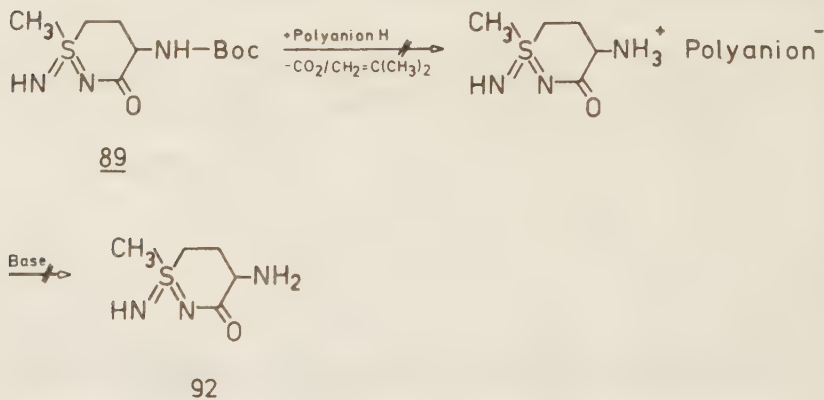


5.4 Versuche zur Schutzgruppenabspaltung an den Heterocyclen 89 und 90

In den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurde die Abspaltung des Boc-Restes a) mittels Kationenaustauscher in neutral-wäßriger Lösung ⁹⁶⁾, b) mit trockenem HCl-Gas bei tiefen Temperaturen ⁹¹⁾ und c) mit Trimethylsiliciumperchlorat bei Raumtemperatur in inerten Lösungsmitteln versucht ⁹⁷⁾. Zur Decarboxylierung schien mir die Umsetzung mit Triäthylsilan ⁹⁸⁾ geeignet, denn die übliche katalytische Hydrierung nach Bergmann und Zervas ⁹²⁾ kann bei schwefelhaltigen Aminosäuren nicht angewendet werden.

Kationenaustauscher werden seit einiger Zeit mit Erfolg zur acidolytischen Spaltung empfindlicher Verbindungen in wäßrig-neutraler Lösung eingesetzt ⁹⁶⁾. Für die Abspaltung des Boc-Restes aus 89 ließ die Reaktion an der stationären Phase erwarten, daß dabei die Sulfodiimidgruppierung intakt bleiben

könnte. Durch anschließendes Alkalisieren sollte dann das "freie" Lactam 92 des Methionin-sulfodiimids zu isolieren sein (Schema X).



Schema X

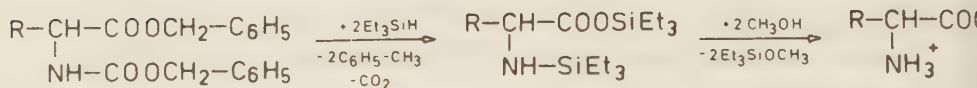
Versetzt man eine wäßrige Lösung von 89 mit neutral gewaschenem Kationenaustauscher und rührt bei Raumtemperatur, so reagiert die Lösung bereits nach wenigen Minuten sauer, eine CO₂-Entwicklung ist nicht zu beobachten. Wird der Ionenaustauscher nach einer Stunde abfiltriert, mehrfach mit 0,5 %igem Ammoniak gewaschen und die alkalische Lösung mit Methylenchlorid extrahiert, so hinterläßt die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase nach dem Eindampfen keinen Rückstand. Dagegen konnte aus dem wäßrigen Filtrat durch Einengen in hohen Ausbeuten α-t-Butoxycarbamoyl-γ-butyrolacton (91) isoliert werden. Anstelle einer Eliminierung des Boc-Restes im Sinne von Schema X war also ausschließlich saure Spaltung der Sulfodiimidgruppierung eingetreten.

Zur Abspaltung des Boc-Restes in wasserfreiem Milieu wurde in eine trockene, methanolische Lösung von 89 bei -15°C HCl -Gas eingeleitet und das Lösungsmittel anschließend bei -5°C vorsichtig verdampft. Als Rückstand verblieben Ammoniumchlorid und α -Amino- γ -butyrolactonhydrochlorid, das "freie" Lactam des Methionin-sulfodiimids konnte dagegen nicht isoliert werden.

H. Vorbrüggen und K. Krolikiewicz ⁹⁷⁾ beschrieben 1975 erstmals eine selektive acidolytische Spaltung der Boc-Gruppe ohne direkte Zugabe einer Protonensäure. Dazu werden N-Boc-Aminosäuren bzw. -Peptide in Benzol, Dichlormethan oder einer Mischung aus Benzol und Acetonitril mit der äquimolaren Menge Trimethylsiliciumperchlorat bei Raumtemperatur versetzt. Innerhalb von wenigen Minuten spaltet der Boc-Rest quantitativ ab, die entsprechenden Aminosäureester bzw. Peptide fallen als Perchlorate aus und können aus wäbrigem Aethanol unkristallisiert werden. Diese auf Verbindung 89 angewendete Methode führte ebenfalls unter Angriff auf die Sulfodiimidgruppierung zur völligen Zersetzung.

Eine Decarbobenzoxylieierung von 90 wurde auf reduktivem Wege mit Triaethylsilan versucht. L. Birkhofer und Mitarbeiter ⁹⁸⁾ erhitzten N-Cbo-Aminosäuren mit überschüssigem Triaethylsilan, einigen Tropfen Triaethylamin und Palladiumchlorid als Katalysator. Dabei entwickelte sich zunächst Wasserstoff, später hauptsächlich CO_2 . Nach beendeter Reaktion wurden durch Zugabe von Methanol die freien Aminosäuren in Ausbeuten von 80 % ausgefällt. N-Cbo-Aminosäurebenzylester konnten sie in gleicher Weise direkt in die freien Aminosäuren überführen. Der Mechanismus dieser Decarbobenzoxylieierung verläuft über eine Sily-

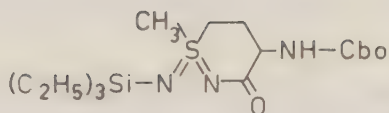
lierung der Carboxyl- und α -Aminogruppe, welche mit Methanol zur Aminosäure und Triäthylsilylmethyläther gespalten werden. (Schema XI).



Schema XI

Zur Decarbobenzoxylisierung wurde daher 20 in Toluol suspendiert und mit der vierfachen Menge Triäthylsilan, 20 mg Palladiumchlorid und einigen Tropfen Triäthylamin am Rückfluß erhitzt. Nach etwa 2-3 Stunden hatte sich unter Gasentwicklung eine klare Lösung gebildet. Der abgekühlte Ansatz wurde anschließend eingedampft und der Rückstand mit Methanol versetzt. Nach Zugabe von reichlich Petroläther schieden sich Kristalle ab, die aus Äther / Pentan umkristallisiert werden konnten.

Das IR-Spektrum der isolierten Verbindung wies jedoch weiterhin eine Ester-Absorption bei 1715 cm^{-1} auf. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lagen die Resonanzsignale des Cbo-Restes unverändert vor, ebenso die Resonanzsignale der heterocyclischen und der S-Methylprotonen. Hinzugekommen waren Signale für einen Triäthylsilylrest (15 Protonen) zwischen 0,3 und 1,3 ppm. Aufgrund dieser Daten muß man für die isolierte Verbindung auf Struktur 93 schließen, die infolge der Hydrolyseempfindlichkeit der N-Silylbindung keine befriedigende Elementaranalyse lieferte.



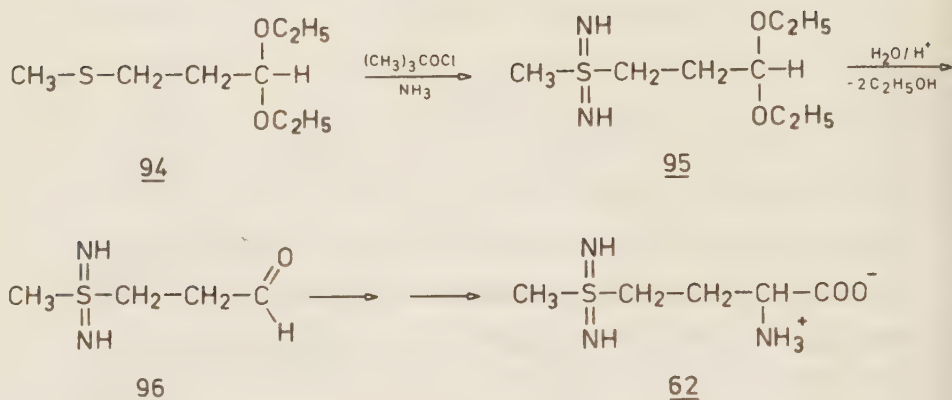
93

Abschließend sei erwähnt, daß auch sämtliche Versuche zur acidolytischen und reduktiven Abspaltung der Schutzgruppen aus den Methionin-sulfodiimidderivaten 75, 87 und 88 bisher nicht zum "freien" Methionin-sulfodiimid (62) geführt haben. Auch hier trat stets Abbau der relativ empfindlichen Sulfodiimidfunktion ein.

6. Darstellung und Charakterisierung von β-Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal-sulfodiimid (95)

Ein ganz anderer Syntheseweg, der bereits vor Durchführung der in Kap. 4 und 5 beschriebenen Untersuchungen zur Darstellung von "freiem" Methionin-sulfodiimid (62) in Angriff genommen worden war, soll hier nicht unerwähnt bleiben. Dabei wurde von der Möglichkeit ausgegangen, 62 aus geeigneten Vorstufen schrittweise aufzubauen und vor dem Einführen der Aminosäurefunktion das Sulfodiimid zu bilden. Als geeignete, unter den basischen Reaktionsbedingungen der Hypochlorit / Ammoniak-Oxidation stabile Ausgangsverbindung wurde β-Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal (94) gewählt, das über die Sulfodiimide 95 und 96 in bekannter Weise ⁹⁹⁾ zur Amino-

säure 62 umgewandelt werden sollte (Schema XII).



Schema XII

Die Umsetzung von 94 zum Sulfodiimid 95 gelang in Ausbeuten zwischen 60-70 %. 95 ist ein schwach gelb gefärbtes, hygroskopisches Öl, dessen Destillation bei 100-120°C / 0,01 Torr zur völligen Zersetzung führte. Eine Reinigung war jedoch durch Säulenchromatographie über neutrales Aluminiumoxid möglich.

¹H-NMR-spektroskopisch läßt sich die Oxidation am Schwefel an der paramagnetischen Verschiebung der S-Methyl- und S-Methylenprotonen gegenüber 94 erkennen. Daneben treten zwei Imidprotonen als verbreitertes Signal zwischen 1,8 und 2,2 ppm auf (Abb.23). Die übrigen Resonanzsignale entsprechen in Lage und Integrationsverhältnis denen der Ausgangsverbindung.

Das Sulfodiimid 95 wurde auch durch Umsetzen mit Oxalsäuredichlorid analog einer Vorschrift von B. Eichenauer ³⁷⁾ zum kristallinen 1,2,5-Thiadiazol-3,4-dion 97 charakterisiert.

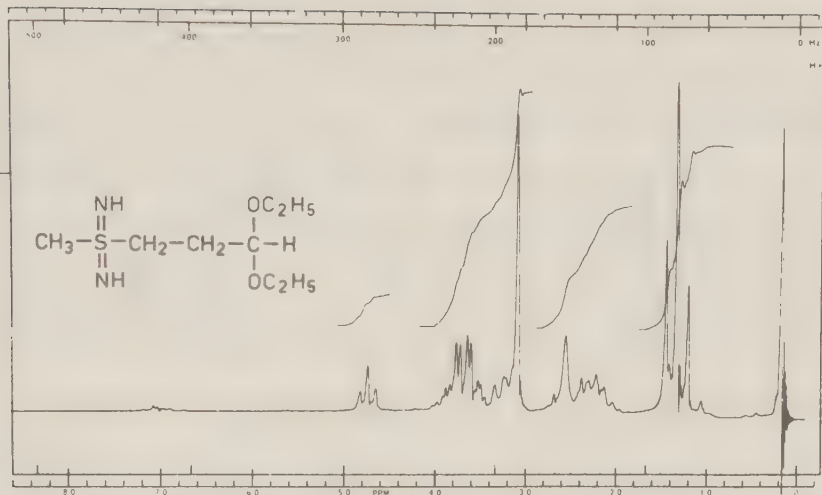
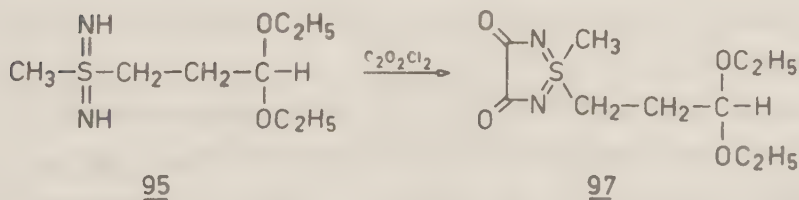


Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von β-Methylmercapto-propionaldehyd-diaethylacetal-sulfodiimid (**95**) in CDCl_3



Im IR-Spektrum weist **97** die für den 5-Ring charakteristische Amid-Absorption ¹⁰⁰⁾ bei 1715 cm^{-1} sowie bei $1200\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$ bzw. $950\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ intensive Banden für die asymmetrische bzw. symmetrische $\text{N}=\text{S}=\text{N}$ -Valenzschwingung auf (Abb.24). Auch

^1H -NMR-Spektrum und Elementaranalyse stehen im Einklang mit der Struktur.

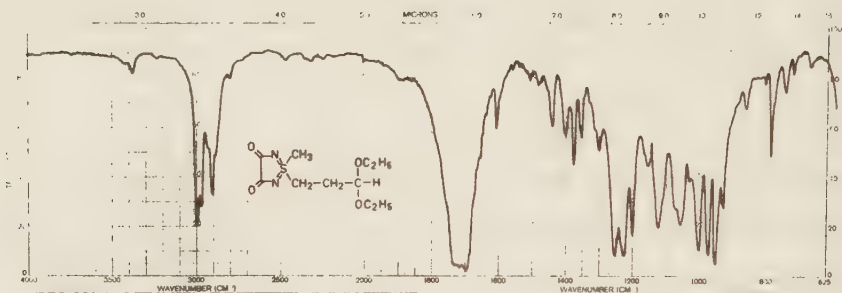


Abb. 24: IR-Spektrum von 1-(3'-Diaethoxypropyl)-1-methyl-1,2,5-thiadiazol-3,4-dion (97) in KBr

Die saure Hydrolyse von 97 führte (in 50 %iger Essigsäure bei 50-60°C, in verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur) zur Spaltung der Sulfodiimidgruppierung. Das einzige definierte, isolierbare Produkt war Oxalsäurediamid, so daß vermutlich ein - wie auf S. 83 beschrieben - analoger Spaltungsprozeß stattgefunden hat.

Versuche, über die saure Hydrolyse der Acetalgruppierung von 95 zum β -Methylmercapto-propionaldehyd-sulfodiimid (96) zu gelangen, schlugen fehl, da auch hier - neben Aldehydpolymerisation - wiederum rasche Zersetzung des Sulfodiimids eintrat. Eine direkte Umsetzung von β -Methylmercapto-propionaldehyd am Schwefel mit t-Butylhypochlorit / Ammoniak zu 96 gelang nicht. Mit Ammoniak reagieren Aldehyde erfahrungsgemäß zu Aldehydammoniakaten, die unter Wasserabspaltung in Imine übergehen.

D. Zusammenfassung

Zur Überprüfung von Struktur-Wirkungsaussagen über N-Dialkyl-aminoethyl-S,S-diphenyl-sulfoximide wurde versucht, entsprechende tricyclische Derivate darzustellen. Die als Ausgangsverbindungen benötigten tricyclischen Sulfoximide waren nach den bis dahin gebräuchlichen Verfahren mit HN_3 oder durch Oxidation der entsprechenden N-Tosyl-sulfoximide nicht zugänglich. Erst mit Hilfe des Aminierungsreagenz MSH konnten sie in guten Ausbeuten erhalten werden. Auf ihre Umsetzung mit β -halogenierten Aminen wurde nur kurz eingegangen, da inzwischen die zu synthetisierenden Verbindungen von anderer Seite patentrechtlich beansprucht wurden.

Die Umsetzung von Sulfoximid-Natriumsalzen mit N,N-Dimethylmethyliminiumchlorid führte zu hydrolyseempfindlichen Basen, die z.T. als quartäre Ammoniumbromide stabilisiert werden konnten. Besonders N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diphenylsulfoximid-bromid erwies sich als gutes Spasmolyticum, das in pharmakologischen Untersuchungen im Vergleich zu Buscopan^R etwa gleiche neurotrope spasmolytische Aktivität und 100 x stärkere Antihistaminwirkung zeigte.

Verlagerung der kationischen Seitenkette vom Imidstickstoff zum Schwefel erbrachte für keines der synthetisierten S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)ethyl-sulfoximide einen Hinweis auf spasmolytische Aktivität.

Die Darstellung von Methionin-sulfodiimid, das aufgrund seiner Analogie zum Methionin-sulfoximid möglicherweise interessante biochemische und pharmakologische Eigenschaften erwarten ließ,

erwies sich als äußerst problematisch. Zur Umsetzung der Thioaetherfunktion mit t-Butylhypochlorit in überschüssigem Ammoniak mußten die Carboxyl- und Aminofunktion geschützt werden. Auf diese Weise konnten entsprechende Methionin-sulfo-diimiderivate erhalten werden, die stark hygroskopische Oele bildeten und bei hydrolytischen und reduktiven Abspaltungsversuchen der Schutzgruppen stets an der Sulfodiimidgruppierung angegriffen wurden. Durch basische Katalyse bildeten sie unter Methanolabspaltung die stabilen, N-acylierten Lactame des Methionin-sulfodiimids. Diese neuartigen, kristallinen Heterocyclen wurden bei hydrolytischen und reduktiven Spaltungsversuchen ebenfalls am Sulfodiimid-Schwefel angegriffen. Die Spaltungsreaktionen konnten aufgeklärt und in Beziehung zu ähnlich verlaufenden Reaktionen einfacher Sulfodiimide gebracht werden.

Ein Aufbau von Methionin-sulfodiimid aus β -Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal-sulfodiimid scheiterte ebenfalls an der säureempfindlichen Sulfodiimidfunktion.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

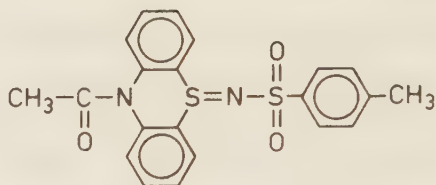
Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Kernresonanzspektrometer T-60 der Fa. Varian mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Die Verschiebungswerte sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die δ -Skala (s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplett). Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem Gerät 257 der Fa. Perkin-Elmar, die charakteristischen Banden der Spektren sind in cm^{-1} angegeben. Massenspektroskopische Untersuchungen wurden bei 70 eV mit dem Gerät MAT-111 der Fa. Varian durchgeführt.

Die Schmelzpunkte wurden zum Teil mit dem Lindströmblock, zum Teil mit dem Mikroskopheiztisch 350 der Fa. Leitz bestimmt und sind unkorrigiert.

C- H- und N-Analysen wurden mit dem CHN-Autoanalyser 185 der Fa. Hewlett-Packard, ein Teil der CH-Analysen mit dem CH-Analysator nach Salzer der Fa. Labormatic-Wösthoff ausgeführt. Chlor und Schwefel wurden nach der Schöninger-Methode mit 0,02 N-Silbernitratlösung potentiometrisch bzw. 0,01 M-Bariumperchloratlösung gegen Thorin (Naphtharson) als Indikator titriert.

Beim Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß wurden die Apparaturen durch Evakuieren, Abflammen und Durchleiten von trockenem Stickstoff von der Restfeuchtigkeit befreit. Die verwendeten Lösungsmittel wurden in der üblichen Weise gereinigt und getrocknet.

N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin-S-imid (16)



2,4 g (0,01 Mol) N-Acetyl-phenthiazin und 2,8 g (0,01 Mol) Chloramin T werden in 150 ml Acetonitril solange am Rückfluß erhitzt, bis sich mit Hilfe von Kaliumjodid-Stärke-Papier kein Chloramin T mehr nachweisen läßt. Man kühlt auf Raumtemperatur, filtriert vom Natriumchlorid ab und verdampft das Lösungsmittel. Die verbleibenden farblosen Kristalle werden aus Aethanol umkristallisiert.

Fp.: 182°C unter Zersetzung (Aethanol)

Ausbeute: 2,75 g (67 % d. Th.)

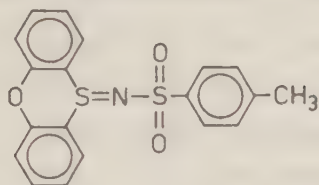
Analyse : C₂₁ H₁₈ N₂ O₃ S₂ MG: 410,52

Ber.: 61,44 % C 4,42 % H 6,82 % N 15,62 % S

Gef.: 61,36 4,42 6,60 15,71

IR (KBr): 1690 (CO), 1450, 1300 (SO₂, asym.), 1150 (SO₂, sym.),
1090, 970 (S=N), 770, 665

N-Tosyl-phenoxthin-S-imid (17)



Die Darstellung erfolgt analog N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin-S-imid (16) aus 2,0 g (0,01 Mol) Phenoxthin und 2,8 g (0,01 Mol) Chloramin T.

Farbloses, kristallines Pulver

Fp.: 172°C (Acetonitril)

Ausbeute: 3,1 g (83 % d. Th.)

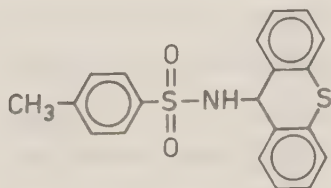
Analyse : C₁₉ H₁₅ N O₃ S₂ MG: 369,47

Ber.: 61,76 % C 4,09 % H 3,79 % N 17,36 % S

Gef.: 61,73 4,02 3,84 17,32

IR (KBr): 1590, 1465, 1440, 1280 (SO₂, asym.), 1140 (SO₂, sym.),
1080, 925 (S=N), 750, 650

10-(p-Toluolsulfonylamido)-thioxanthen (18)



2,0 g (0,01 Mol) Thioxanthen werden entsprechend N-Tosyl-N'-acetyl-phenthiazin (16) mit 2,8 g (0,01 Mol) Chloramin T umgesetzt.

Farblose Kristalle

Fp.: 169°C (Tetrachlorkohlenstoff)

Ausbeute: 2,3 g (62 % d. Th.)

Analyse : C₂₀ H₁₇ N O₂ S₂ MG: 367,49

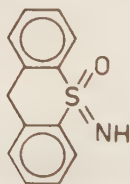
Ber.: 65,37 % C 4,66 % H 3,81 % N 17,45 % S

Gef.: 65,10 4,43 3,72 17,47

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,30 (s, CH₃), 5,27 (d, CH), 7,10-7,83 (m, arom. CH), 8,75 (d, NH)

IR (KBr): 3270 (NH), 1405, 1330 (SO₂, asym.), 1180 (SO₂, sym.), 1095, 760, 740, 675

Thioxanthen-S,S-oximid (27)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler, verschlossen mit Calciumchlorid-Trockenrohren, werden 2,15 g (0,01 Mol) Thioxanthen-S-oxid in 40 ml wasserfreiem Aether gelöst und unter Rühren mit einer Lösung aus 3,0 g (0,014 Mol) MSH in 20 ml trockenem Aether versetzt. Die Mischung erwärmt sich auf 30-35°C und beginnt nach ca. 15 Minuten farblose

Kristalle abzuscheiden. Man rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur, saugt vom ausgefallenen Sulfoximid-mesitylsulfonat ab und wäscht 3x mit trockenem Aether. Anschließend wird das Salz in 20 ml Wasser gelöst und unter Rühren mit 10 ml 10 %-iger Natronlauge versetzt. Nach 10 Minuten wird die wäßrige Lösung 3x mit 40 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die verbleibenden farblosen Kristalle werden aus Benzol / Hexan umkristallisiert.

Fp.: 174-6 (Benzol / Hexan)

Ausbeute: 1,85 g (81 % d. Th.)

Analyse : C₁₃ H₁₁ N O S MG: 229,30

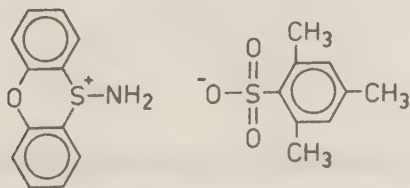
Ber.: 68,10 % C 4,84 % H 6,11 % N

Gef.: 67,27 4,88 6,12

¹H-NMR (CDCl₃): 3,26 (s, NH), 4,2 (m, CH₂), 7,26-7,50 und
7,90-8,12 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3250 (NH), 1460, 1440, 1410, 1215 (N=S=O, asym.),
1005 (N=S=O, sym.) 750

Phenoxthin-S-imid-mesitylsulfonat (31)



Zu einer Lösung aus 2,0 g (0,01 Mol) Phenoxthin in 15 ml trockenem Aether tropft man bei Raumtemperatur und unter Rühren innerhalb von 15-20 Minuten eine Lösung aus 2,6 g (0,012 Mol) MSH in 10 ml Aether. Anschließend wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das ausgeschiedene Phenoxthin-S-imid-mesitylensulfonat abgesaugt und 3x mit trockenem Aether gewaschen.

Farblose Kristalle

Fp.: 163-4°C (Benzol)

Ausbeute: 3,6 g (86 % d. Th.)

Analyse : C₂₁ H₂₁ N O₄ S₂

MG: 415,54

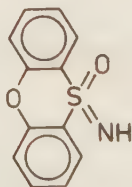
Ber.: 60,70 % C 5,09 % H 3,37 % N 15,43 % S

Gef.: 60,76 5,24 3,34 14,88

¹H-NMR (CD₃OD): 2,30 (s, 3 CH₃), 7,03-8,07 (m, arom. CH)

IR (KBr): 2800-3200 (NH₂⁺), 1590, 1465, 1440, 1270, (C-O-C),
1190, 1085, 1010, 885, 860, 760

Phenoxthin-S,S-oximid (32)



1,9 g (0,005 Mol) Phenoxthin-S-imid-mesitylensulfonat (31) werden in 10 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 1,2 g (0,0055 Mol) Natriummetaperjodat in 10 ml Wasser versetzt.

Man läßt unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen; nach ca. 10 Minuten beginnen die ersten sternförmigen Natriumjodat-Kristalle auszufallen. Nach einer Stunde wird vom abgeschiedenen Natriumjodat abgetrennt, das Methanol verdampft und die wäßrige Lösung mit 10 %iger Natronlauge alkalisiert. Man extrahiert 3 x mit 25 ml Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel.

Farblose Kristalle

Fp.: 108-9°C (Benzol / Hexan)

Ausbeute: 1,1 g (95 % d. Th.)

Analyse : $C_{12}H_9NO_2S$ MG: 231,28

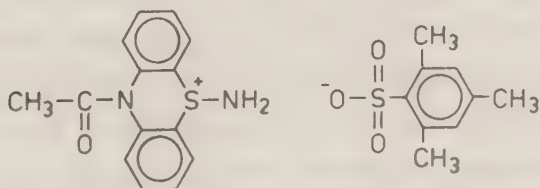
Ber.: 62,32 % C 3,92 % H 6,06 % N

Gef.: 62,32 3,85 6,06

¹H-NMR (CDCl₃): 3,10 (s, NH), 7,23-8,10 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3250 (NH), 1585, 1450, 1265 (C-O-C), 1220 (N=S=O, asym.), 1070 (N=S=O, sym.), 970, 875, 775, 750

N-Acetyl-phenthiazin-S-imid-mesitylensulfonat (33)



Die Darstellung erfolgt analog Phenoxthin-S-imid-mesitylen-sulfonat (31) aus 2,4 g (0,01 Mol) N-Acetyl-phenthiazin und 2,6 g (0,012 Mol) MSH.

Farblose Kristalle

Fp.: 187-9°C (Toluol)

Ausbeute: 3,4 g (74 % d. Th.)

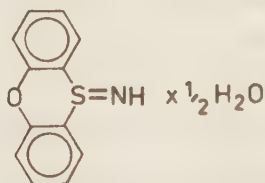
Analyse : $C_{23} H_{24} N_2 O_4 S_2$ MG: 456,59

Ber.: 60,50 % C 5,30 % H 6,14 % N 14,05 % S

Gef.: 60,26 5,27 6,28 13,92

IR (KBr): 2700-3200 (NH_2^+), 1695 (C=O), 1460, 1365, 1260,
1205, 1175, 1075, 1010, 770, 675

Phenoxthin-S-imid (34)



1,9 g (0,005 Mol) Phenoxthin-S-imid-mesitylensulfonat (31) werden bei Raumtemperatur 10 Minuten in 20 ml 5 %iger Natronlauge gerührt. Anschließend wird die alkalische Lösung 3x mit 25 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand verbleibt Phenoxthin-S-imid in Form von farblosen Kristallen, die mit einem halben Mol Wasser kristallisieren.

Fp.: 67-8°C (Benzol / Hexan)

Ausbeute: 0,9 g (80 % d. Th.)

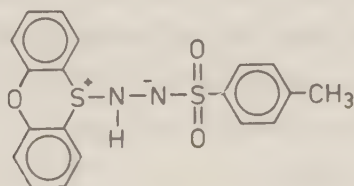
Analyse : $C_{12} H_9 N O S \times \frac{1}{2} H_2O$ MG: 224,28

Ber.: 64,26 % C 4,49 % H 6,24 % N 14,30 % S

Gef.: 64,31 4,52 6,26 14,57

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,97 (s, NH und H_2O), 7,10-8,00 (m, arom. CH)
 IR (KBr): 3100-3600 (NH und H_2O), 1590, 1465, 1430, 1270 (C-O-C),
 920 (S=N), 750

Umsetzung von Phenoxthin-S-imid (34) mit Tosylazid zum Betain 36



3,35 g (0,015 Mol) Phenoxthin-S-imid (34) werden in einem 100 ml Rundkolben in 20 ml trockenem Nitromethan gelöst, auf 0-5°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 3,25 g (0,0165 Mol) Tosylazid in 10 ml Nitromethan versetzt. Anschließend wird noch 30 Minuten weitergerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Nitromethan gewaschen. Die so erhaltenen farblosen Kristalle sind bei Raumtemperatur verhältnismäßig stabil, zersetzen sich beim Erwärmen, vor allem in Lösungsmitteln, rasch.

Fp.: 150°C unter Zersetzung

Ausbeute: 2,3 g (40 % d. Th.)

Analyse : C_{19}	H_{16}	N_2	O_3	S_2	MG: 384,48
Ber.: 59,36 % C	4,19 % H	7,29 % N	16,68 % S		
Gef.: 59,21	4,24	6,91	16,72		

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 2,30 (s, CH_3), 7,07-8,13 (m, arom. CH)
 IR (KBr): 2500-3200 (NH^+), 1590, 1470, 1440, 1275 (C-O-C),
 1025, 955, 890, 810, 750

Thermische Zersetzung von 36

a) durch trockenes Erhitzen

0,4 g (0,001 Mol) 36 werden in einem geschlossenen Kolben auf ca. 150-160°C erhitzt; dabei zersetzt sich die Verbindung unter Aufblähen. Das entstehende Gas wird in einer Küvette aufgefangen und daraus IR-spektroskopisch Ammoniak identifiziert. Bei den verbleibenden farblosen Kristallen handelt es sich um Phenoxthin-S-imid-p-toluolsulfonat, wie der Vergleich mit einer authentischen Probe zeigt.

b) in siedendem Acetonitril

0,4 g (0,001 Mol) 36 werden in 8 ml Acetonitril 1-2 Minuten zum Sieden erhitzt, wobei Ammoniak entweicht. Beim Abkühlen auf 0°C scheidet sich Phenoxthin-S-imid-p-toluolsulfonat ab.

Zur Darstellung von Phenoxthin-S-imid-p-toluolsulfonat auf unabhängigem Wege werden 2,2 g (0,01 Mol) Phenoxthin-S-imid in 5 ml Acetonitril gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 1,7 g (0,01 Mol) p-Toluolsulfonsäure in 5 ml Acetonitril versetzt. Man kühlt auf 0°C, saugt die ausgefallenen farblosen Kristalle ab und kristallisiert aus Acetonitril um.

Fp.: 186°C (Acetonitril)

Ausbeute: 3,6 g (93 % d. Th.)

Analyse : C₁₉ H₁₇ N O₄ S₂ .. MG: 387,48

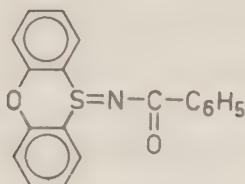
Ber.: 58,89 % C 4,42 % H 3,61 % N

Gef.: 58,81 4,31 3,72

¹H-NMR (CD₃OD): 2,33 (s, CH₃), 7,00-8,10 (m, arom. CH)

IR (KBr): 2800-3300 (NH₂⁺), 1600, 1470, 1440, 1280 (C-O-C),
1220, 1185, 1160, 1035, 890, 755, 680

N-Benzoyl-phenoxthin-S-imid (42)



a) Zu einer Lösung aus 0,95 g (0,0025 Mol) 36 und 2,0 g Natriumhydrogencarbonat in 30 ml Wasser gibt man langsam und unter Rühren 0,35 g (0,0025 Mol) Benzoylchlorid. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur, kühlt dann auf 0°C ab und säuert mit 10 %iger Salzsäure an. Es bildet sich ein farbloser, klebriger Niederschlag, den man absaugt und aus Aethanol umkristallisiert.

b) Die Darstellung erfolgt analog a) aus 0,95 g (0,0025 Mol) Phenoxthin-S-imid (34) und 0,35 g (0,0025 Mol) Benzoylchlorid.
Fp.: 196°C (Aethanol)

Ausbeute: a) 0,5 g (63 % d. Th.)

b) 0,7 g (88 % d. Th.)

Analyse : C₁₉ H₁₃ N O₂ S

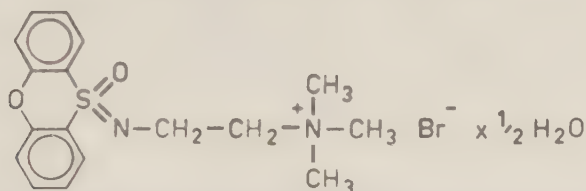
MG: 319,38

Ber.: 71,45 % C 4,10 % H 4,39 % N 10,04 % S

Gef.: 71,26 4,05 4,34 10,05

IR (KBr): 1605, 1465, 1265 (C-O-C), 1115, 1060, 795, 745, 715

N-Trimethylammoniumaethyl-phenoxthin-S,S-oximid-bromid (46)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler, verschlossen mit Kaliumhydroxyd-Trockenrohren, werden 2,3 g (0,01 Mol) Phenoxthin-S,S-oximid (32) in 40 ml trockenem Benzol gelöst und mit einer Suspension aus 0,27 g (0,011 Mol) Natriumhydrid in 30 ml absolutem Benzol versetzt. Unter Rühren erhitzt man 12 Stunden am Rückfluß, versetzt dann mit 1,1 g (0,01 Mol) N-(2-Chloraethyl)-N,N-dimethylamin und erwärmt weitere 12 Stunden. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, von ausgeschiedenem Natriumchlorid abgesaugt und das Lösungsmittel verdampft. Es verbleibt N-Dimethylaminoethyl-phenoxthin-S,S-oximid als gelbes Öl (Ausbeute 90 %), das man in 100 ml wasserfreiem Acetonitril löst und unter Inertbegasung auf -40°C abkühlt. Man versetzt mit 0,03 Mol Methylbromid und läßt unter Rühren innerhalb von 10 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle kristallisieren aus Acetonitril mit einem halben Mol Wasser.

Fp.: $201-2^\circ\text{C}$ (Acetonitril)

Ausbeute: 2,9 g (71 % d. Th.)

Analyse: $\text{C}_{17} \text{H}_{21} \text{Br N}_2 \text{O}_2 \text{S} \times \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ MG: 406,34

Ber.: 50,25 % C 5,46 % H 6,89 % N 7,89 % S

Gef.: 50,20 5,44 6,89 7,83

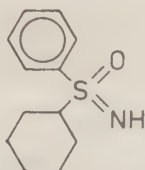
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,43 (s, 3 CH_3), 3,17-3,93 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$),
7,23-8,10 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3300-3600 (H_2O), 1590, 1465, 1430, 1265 (C-O-C),
1245 (N=S=O, asym.), 1170 (N=S=O, sym.), 880, 760

Allgemeine Darstellungsvorschrift für S,S-Diorgano-sulfoximide 2

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler, verschlossen mit Calciumchlorid-Trockenrohren, werden 0,05 Mol Sulfoxid in 150 ml wasserfreiem Aether gelöst und unter Rühren mit einer Lösung aus 0,07 Mol O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin in 100 ml trockenem Aether versetzt. Die Mischung erwärmt sich auf 30-35°C und beginnt nach ca. 15 Minuten Kristalle abzuscheiden. Man rührt 10 Stunden bei Raumtemperatur, saugt das ausgefallene Mesitylensulfonat ab und wäscht 3x mit trockenem Aether. Anschließend löst man in 100 ml Wasser und versetzt unter Rühren mit 25 ml 10 %iger Natronlauge. Nach 10 Minuten wird die wäßrige Lösung 3x mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft; der verbleibende Rückstand besteht aus Sulfoximid.

S-Phenyl-S-cyclohexyl-sulfoximid (2h)



Ansatz: 2,1 g (0,01 Mol) S-Phenyl-S-cyclohexyl-sulfoxid

Farblose Kristalle

Ep.: 66-7°C (Aether / Pentan)

Ausbeute: 1,5 g (67 % d. Th.)

Analyse : C₁₂ H₁₇ N O S

MG: 223,34

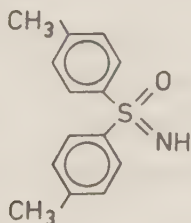
Ber.: 64,53 % C 7,67 % H 6,27 % N 14,35 % S

Gef.: 64,62 7,67 6,23 14,37

¹H-NMR (CDCl₃): 1,04-2,32 und 2,6 (m, Cyclohexyl), 3,0 (s, NH),
7,53-8,18 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3290 (NH), 1440, 1210 (N=S=O, asym.), 1125, 1085
(N=S=O, sym.), 975, 750, 685

S,S-bis(p-Tolyl)-sulfoximid (2i)



Ansatz: 2,3 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Tolyl)-sulfoxid

Farblose Kristalle

Fp.: 88-9°C (Aether)

Ausbeute: 1,8 g (73 % d. Th.)

Analyse : C₁₄ H₁₅ N O S MG: 245,35

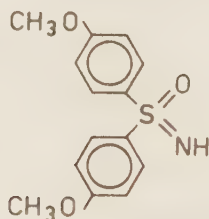
Ber.: 68,53 % C 6,16 % H 5,70 % N 13,06 % S

Gef.: 68,26 6,18 5,63 13,09

¹H-NMR (CDCl₃): 2,35 (s, 2 CH₃), 2,96 (s, NH), 7,10-8,00 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3310, (NH), 1590, 1220 (N=S=O, asym.), 1125, 1090 (N=S=O, sym.), 970, 810, 700, 655

S,S-bis(p-Methoxyphenyl)-sulfoximid (2k)



Ansatz: 2,6 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Methoxyphenyl)-sulfoxid

Farblose Kristalle

Fp.: 136-8°C (Ligroin / Benzol)

Ausbeute: 2,7 g (97 % d. Th.)

Analyse : C₁₄ H₁₅ N O₃ S MG: 277,34

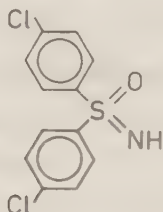
Ber.: 60,63 % C 5,45 % H 5,05 % N 11,56 % S

Gef.: 60,78 5,38 4,65 11,62

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{): 2,58 (s, NH), 3,83 (s, 2 CH}_3\text{), 6,82-8,04 (m, arom. CH)}$$

IR (KBr): 3320 (NH), 1590, 1490, 1310, 1250, 1220 (N=S=O, asym.), 1130, 1090, 1020 (N=S=O, sym.) 975, 800

S,S-bis(p-Chlorophenyl)-sulfoximid (21)



Ansatz: 2,7 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Chlorphenyl)-sulfoxid

Farblose Kristalle

Fp.: 111-2°C (Aether)

Ausbeute: 2,45 g (86 % d. Th.)

Analyse : C₁₂ H₉ Cl₂ N O S MG: 286,18

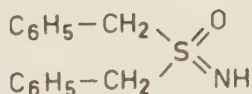
Ber.: 50,36 % C 3,16 % H 24,77 % Cl 4,89 % N 11,20 % S

Gef.: 50,29 3,12 24,54 4,50 11,32

¹H-NMR (CDCl₃): 3,07 (s, NH), 7,37-8,07 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3315 (NH), 1570, 1470, 1390, 1235 (N=S=O, asym.),
1130, 1080 (N=S=O, sym.), 970, 820, 750

S,S-Dibenzyl-sulfoximid (2g)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 4,6 g (0,02 Mol) S,S-Dibenzyl-sulfoxid in 30 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und unter Rühren mit 0,028 Mol O-Mesitylen-sulfonyl-hydroxylamin in 30 ml absolutem Methylenchlorid versetzt, wobei sich die Mischung auf 30-35°C erwärmt. Man rührt 2 Stunden, gießt dann in 100 ml 10 %ige Natronlauge ein und rührt 10 Minuten. Anschließend wird die Methylenchloridphase abgetrennt und die wäßrige Lösung 3x mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Farblose Kristalle

Fp.: 168-9°C (Aethanol)

Ausbeute: 3,2 g (65 % d. Th.)

Analyse : C₁₄ H₁₅ N O S

MG: 245,35

Ber.: 68,53 % C 6,16 % H 5,70 % N 13,06 % S

Gef.: 68,69 6,16 5,36 13,06

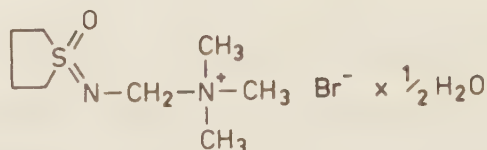
IR (KBr): 3240 (NH), 1490, 1450, 1415, 1250 (N=S=O, asym.),
1150, 1070, 1035 (N=S=O, sym.), 770, 695

Allgemeine Darstellungsvorschrift für N-Trimethylammonium-
methyl-S,S-diorgano-sulfoximid-bromide 53

Die Reaktion und Aufarbeitung muß unter absolutem Feuchtigkeitsausschluß und unter Inertbegasung durchgeführt werden. In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 0,01 Mol S,S-Diorgano-sulfoximid 2 in 40 ml trockenem Benzol gelöst. Dazu fügt man eine Suspension von 0,27 g (0,011 Mol) Natriumhydrid in Benzol, erhitzt zum schwachen Sieden und rührt so 12 Stunden. Danach wird die Suspension des voluminösen Salzes auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 0,01 Mol N,N-Dimethyl-methyleniminiumchlorid versetzt und 60 Minuten gerührt. Man filtriert vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab und verdampft das Lösungsmittel.

Das als gelbes Oel verbleibende N-Dimethylaminomethyl-S,S-diorgano-sulfoximid wird in 100 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Inertbegasung auf ca. -40°C abgekühlt. Zu der intensiv gerührten Lösung gibt man 0,03 Mol Methylbromid und rührt 10 Stunden unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur. Die ausgeschiedenen Kristalle werden gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert.

N-Trimethylammoniummethyl-tetrahydrothiophen-S,S-oximid-
bromid 53a



Ansatz: 3,6 g (0,02 Mol) Tetrahydrothiophen-S,S-oximid
Farblose Kristalle, die mit einem halben Mol Wasser kristal-
lisieren und langsam in Tetrahydrothiophen-S,S-oximid,
Formaldehyd und Trimethylammoniumbromid zerfallen.

Fp.: 138-9°C (Acetonitril)

Ausbeute: 3,15 g (38 % d. Th.)

Analyse : C₈ H₁₉ Br N₂ O S x ¹/₂ H₂O MG: 280,23

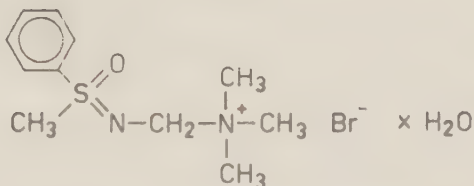
Ber.: 34,29 % C 7,19 % H 10,00 % N 11,44 % S

Gef.: 34,89 7,35 9,96 11,28

¹H-NMR (CD₃OD): 2,05-2,40 und 3,13-3,41 (m, Tetrahydrothiophen),
3,03 (s, 3 CH₃), 4,43 (s, CH₂)

IR (KBr): 3200-3600 (H₂O), 3000, 2925, 1270 (N=S=O, asym.),
1210, 1160 (N=S=O, sym.), 1080, 980, 880, 730

N-Trimethylammoniummethyl-S-phenyl-S-methyl-sulfoximid-
bromid (53b)



Ansatz: 3,1 g (0,02 Mol) S-Phenyl-S-methyl-sulfoximid

Farblose Kristalle, die mit einem Mol Wasser kristallisieren.

Fp.: 123-4°C (Acetonitril)

Ausbeute: 3,15 g (49 % d. Th.)

Analyse : C₁₁ H₁₉ Br N₂ O S x H₂O MG: 325,28

Ber.: 40,61 % C 6,50 % H 8,61 % N 9,85 % S

Gef.: 40,52 6,58 8,49 9,97

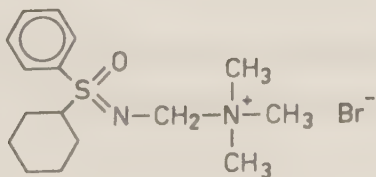
¹H-NMR (CD₃OD): 3,10 (s, 3 CH₃), 3,37 (s, S-CH₃), 4,43 (d, CH₂),

7,67-7,83 und 7,90-8,13 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3520 und 3380 (H₂O), 1450, 1260 (N=S=O, asym.),

1210, 1160 (N=S=O, sym.), 1085, 990, 865, 785, 745

N-Trimethylammoniummethyl-S-phenyl-S-cyclohexyl-sulfoximid-
bromid (53c)



Ansatz: 2,2 g (0,01 Mol) S-Phenyl-S-cyclohexyl-sulfoximid
 Farblose Kristalle, die sich bei Umkristallisierungsversuchen
 zersetzen.

Fp.: 127-9°C

Ausbeute: 0,6 g (17 % d. Th.)

Analyse : C₁₆ H₂₇ Br N₂ O S MG: 375,38

Bromid-Titration nach Volhard:

Einwaage: 284,2 mg Substanz

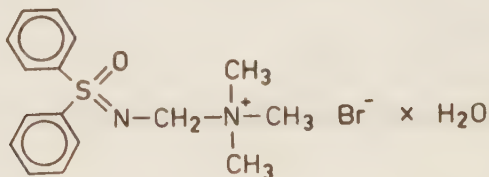
Ber.: 60,5 mg Bromid

Gef.: 68,3 mg (112,9 % d. Th.), das entspricht 92,3 % 53c
 und 7,7 % Trimethylammoniumbromid

¹H-NMR (CD₃OD): 0,98-2,33 (m, Cyclohexyl), 3,27 (s, 3 CH₃),
 4,38 (d, CH₂), 7,50-8,11 (m, arom. CH)

IR (KBr): 1465, 1440, 1255 (N=S=O, asym.), 1210, 1160 (N=S=O,
 sym.), 1120, 980, 880, 745

N-Trimethylammoniummethyl-S,S-diphenyl-sulfoximid-bromid (53d)



Ansatz: 4,3 g (0,02 Mol) S,S-Diphenyl-sulfoximid

Farblose Kristalle, die mit einem Mol Wasser kristallisieren.

Fp.: 126-7°C (Acetonitril)

Ausbeute: 4,2 g (54 % d. Th.)

Analyse : C₁₆ H₂₁ Br N₂ O S x H₂O MG: 387,34

Ber.: 49,61 % C 5,99 % H 7,23 % N 8,38 % S

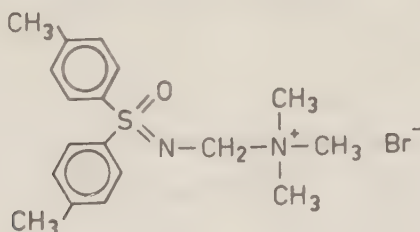
Gef.: 49,84 5,97 7,11 8,38

¹H-NMR (CD₃OD): 3,20 (s, 3 CH₃), 4,63 (s, CH₂), 7,57-7,80 und 7,93-8,27 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3420 (H₂O), 1445, 1270 (N=S=O, asym.), 1220, 1170

(N=S=O, sym.), 1090, 980, 880, 725, 690

N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-tolyl)-sulfoximid-bromid (53e)



Ansatz: 4,9 g (0,02 Mol) S,S-bis(p-Tolyl)-sulfoximid

Farblose Kristalle

Fp.: 158-9°C (Acetonitril)

Ausbeute: 4,8 g (60 % d. Th.)

Analyse : C₁₈ H₂₅ Br N₂ O S MG: 397,38

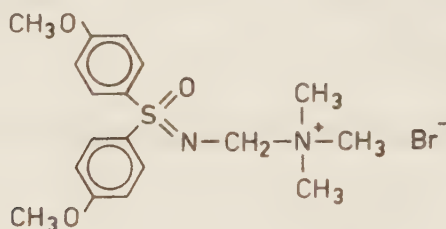
Ber.: 54,41 % C 6,34 % H 7,05 % N 8,06 % S

Gef.: 54,38 6,35 6,87 8,23

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 2,40 (s, 2 CH_3), 3,12 (s, 3 CH_3), 4,53 (s, CH_2),
7,27-7,53 und 7,80-8,07 (m, arom. CH)

IR (KBr): 2990, 1595, 1490, 1275 ($\text{N}=\text{S}=\text{O}$, asym.), 1170 ($\text{N}=\text{S}=\text{O}$,
sym.), 1090, 985, 890, 810, 700, 675

N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-methoxyphenyl)-sulfoximid-
bromid (53f)



Ansatz: 2,8 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Methoxyphenyl)-sulfoximid

Farblose Kristalle

Fp.: 153-4°C (Acetonitril)

Ausbeute: 2,3 g (54 % d. Th.)

Analyse : $\text{C}_{18} \text{H}_{25} \text{Br} \text{N}_2 \text{O}_3 \text{S}$ MG: 429,38

Bromid-Titration nach Volhard:

Einwaage: 286,4 mg Substanz

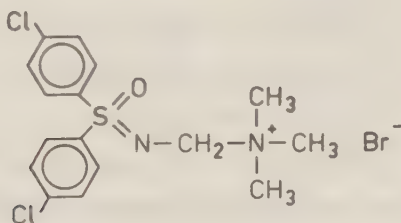
Ber.: 53,3 mg Bromid

Gef.: 53,7 mg (100,7 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 3,21 (s, 3 CH_3), 3,82 (2 CH_3), 4,48 (s, CH_2),
7,03-8,12 (m, arom. CH)

IR (KBr): 1590, 1490, 1250 ($\text{N}=\text{S}=\text{O}$, asym.), 1220, 1160 ($\text{N}=\text{S}=\text{O}$,
sym.), 1090, 1010, 865, 680

N-Trimethylammoniummethyl-S,S-bis(p-chlorphenyl)-sulfoximid-
bromid (53g)



Ansatz: 2,85 g (0,01 Mol) S,S-bis(p-Chlorphenyl)-sulfoximid

Farblose Kristalle

Fp.: 174-6°C (Acetonitril)

Ausbeute: 2,85 g (65 % d. Th.)

Analyse : C₁₆ H₁₉ Br Cl₂ N₂ O S MG: 438,22

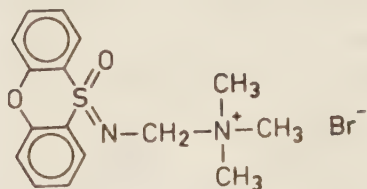
Ber.: 43,85 % C 4,37 % H 6,39 % N 7,32 % S

Gef.: 44,07 4,26 6,16 7,52

¹H-NMR (CD₃OD): 3,17 (s, 3 CH₃), 4,60 (s, CH₂), 7,53-8,20
(m, arom. CH)

IR (KBr): 1570, 1470, 1390, 1270 (N=S=O, asym.), 1175 (N=S=O,
sym.), 1080, 1005, 880, 750

N-Trimethylammoniummethyl-phenoxthin-S,S-oximid-bromid (53h)



Ansatz: 4,6 g (0,02 Mol) Phenoxthin-S,S-oximid

Farblose Kristalle

Fp.: 184-5°C (Acetonitril)

Ausbeute: 3,2 g (42 % d. Th.)

Analyse : C₁₆ H₁₉ Br N₂ O₂ S MG: 383,31

Bromid-Titration nach Volhard:

Einwaage: 302,4 mg Substanz

Ber.: 63,0 mg Bromid

Gef.: 62,1 mg (98,6 % d. Th.)

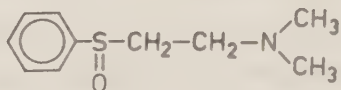
¹H-NMR (CD₃OD): 3,36 (s, 3 CH₃), 4,58 (s, CH₂), 7,18-8,05 (m, arom. CH)

IR (KBr): 1590, 1465, 1435, 1335, 1265 (N=S=O, asym.), 1220, 1170 (N=S=O, sym.), 880, 750

Allgemeine Darstellungsvorschrift für S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)äthyl-sulfoxide 56

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter werden zu einer Lösung aus 0,1 Mol S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)-äthyl-sulfid, 20 ml konzentrierter Salzsäure und 140 ml Wasser bei 0°C 37,4 g 10 %ige Wasserstoffperoxid-Lösung getropft. Anschließend rührt man noch 2 Stunden bei Raumtemperatur, stellt mit 50 %iger Natronlauge schwach alkalisch und extrahiert 3x mit Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft.

S-Phenyl-S-(β-dimethylamino)äthyl-sulfoxid (56a)



Ansatz: 18,1 g (0,1 Mol) S-Phenyl-S-(β-dimethylamino)äthyl-sulfid

Farbloses Öl, das sich bei der Destillation zersetzt.

Ausbeute: 18,3 g (93 % d. Th.)

Summenformel: C₁₀ H₁₅ N O S MG: 197,30

¹H-NMR (CDCl₃): 2,17 (s, 2 CH₃), 2,10-3,00 (m, CH₂-CH₂),
7,25-7,75 (m, arom. CH)

IR (Film): 1460, 1445, 1090, 1045 (S=O), 750, 695

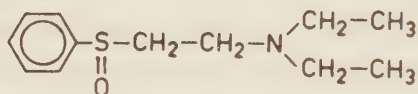
Fp. des Pikrats: 143-4°C (Aethanol)

Analyse: C₁₆ H₁₈ N₄ O₈ S MG: 426,41

Ber.: 45,06 % C 4,25 % H 13,14 % N 7,51 % S

Gef.: 45,05 4,19 13,23 7,52

S-Phenyl-S-(β-diaethylamino)aethyl-sulfoxid (56b)



Ansatz: 20,9 g (0,1 Mol) S-Phenyl-S-(β-diaethylamino)aethyl-sulfid

Farbloses Oel, das sich bei der Destillation zersetzt

Ausbeute: 20,4 g (90 % d. Th.)

Summenformel: C₁₂ H₁₉ N O S MG: 225,35

¹H-NMR (CDCl₃): 0,95 (t, 2 CH₃), 2,50 (q, 2 CH₂), 2,65-2,95 (m, CH₂-CH₂), 7,10-7,75 (m, arom. CH)

IR (Film): 1460, 1090, 1042 (S=O), 745, 695

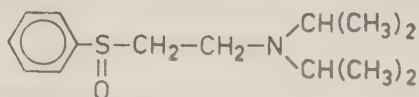
Fp. des Pikrats: 109-111°C (Aethanol)

Analyse: C₁₈ H₂₂ N₄ O₈ S MG: 454,46

Ber.: 47,57 % C 4,87 % H 12,32 % N 7,05 % S

Gef.: 47,34 4,77 12,23 7,08

S-Phenyl-S-(β-diisopropylamino)aethyl-sulfoxid (56c)



Ansatz: 23,7 g (0,1 Mol) S-Phenyl-S-(β-diisopropylamino)-
aethyl-sulfid

Farbloses Öl, das sich bei der Destillation zersetzt

Ausbeute: 24,2 g (96 % d. Th.)

Summenformel: $C_{14}H_{23}NO_2S$ MG: 253,41

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,90 und 1,00 (2 d, 4 CH_3), 2,45-3,20
(m, 2 CH und CH_2-CH_2), 7,25-7,66 (m, arom. CH)

IR (Film): 1450, 1045 (S=O), 745, 690

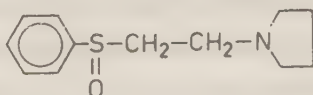
Fp. des Hydrochlorids: 173-4°C

Analyse: $C_{14}H_{24}ClNO_2S$ MG: 289,87

Ber.: 58,01 % C 8,34 % H 4,83 % N 11,06 % S

Gef.: 57,16 8,20 4,77 11,09

S-Phenyl-S-(β-pyrrolidino)aethyl-sulfoxid (56d)



Ansatz: 20,7 g (0,1 Mol) S-Phenyl-S-(β-pyrrolidino)aethyl-
sulfid

Farblose Kristalle

Fp.: 57-8°C (Ligroin)

Ausbeute: 19,9 g (89 % d. Th.)

Analyse : C₁₂ H₁₇ N O S

MG: 223,34

Ber.: 64,54 % C 7,67 % H 6,27 % N 14,36 % S

Gef.: 64,47 7,74 6,30 14,24

¹H-NMR (CDCl₃): 1,56-1,96 und 2,33-2,66 (m, Pyrrolidin),
2,70-3,10 (m, CH₂-CH₂), 7,33-7,80 (m, arom. CH)

IR (KBr): 1480, 1450, 1040 (S=O), 905, 755, 695

Allgemeine Darstellungsvorschrift für S-Phenyl-S-(β-dialkyl-
amino)aethyl-sulfoximide 54

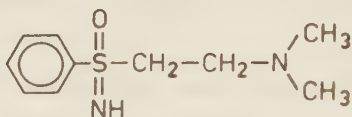
In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 0,05 Mol S-Phenyl-S-(β-dialkylamino)aethyl-sulfoxid in 50 ml Chloroform gelöst. Man fügt 24 ml konzentrierte Schwefelsäure hinzu, wobei sich die Mischung erwärmt. Unter Rühren wird bei 45-50°C in kleinen Anteilen 0,1 Mol Natriumazid zugesetzt. Dabei tritt lebhaft Stickstoffentwicklung ein, die nicht zum Übersäumen führen soll; gleichzeitig scheidet sich Natriumsulfat ab. Anschließend wird 12 Stunden bei 45-50°C weitergerührt. Unter Kühlen wird das ausgeschiedene Natriumsulfat in Wasser gelöst und die saure Lösung mit 50%iger Natronlauge schwach alkalisch gestellt. Die wäßrige Lösung wird mindestens 5x mit Chloroform extrahiert, die vereinigten

Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Es verbleibt ein Gemisch aus Sulfoxid und Sulfoximid.

Zur Entfernung nicht umgesetzten Sulfoxids löst man in 150 ml trockenem Benzol, überführt in einen 250 ml Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler und versetzt mit 0,05 Mol Natriumhydrid. Man rührt und erwärmt ca. 12 Stunden auf 50°C, trennt das entstandene Sulfoximid-Natriumsalz unter Feuchtigkeitsausschluß ab und wäscht 3x mit trockenem Benzol. Anschließend wird das Natriumsalz in 30 ml Wasser hydrolysiert, wobei sich das Sulfoximid als Öl abscheidet und durch mehrfaches Extrahieren mit Chloroform abgetrennt werden kann. Man trocknet über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel. Das verbleibende gelbe Öl wird in Äther gelöst und über basisches Aluminiumoxid chromatographiert.

Die S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)äthyl-sulfoximide bilden gelbliche Öle, die sich bei der Destillation zersetzen. Zur Darstellung ihrer Hydrochloride wird 0,01 Mol S-Phenyl-S-(β -dialkylamino)äthyl-sulfoximid in 25 ml trockenem Äther gelöst und tropfenweise mit einer äquimolaren Menge 5 %iger Dioxan-HCl-Lösung versetzt. Dabei fällt das entsprechende Hydrochlorid in der Regel quantitativ als kristalliner Niederschlag aus, der aus Äthanol oder Dioxan umkristallisiert werden kann. Die Umsetzung von S-Phenyl-S-(β -diaethylamino)äthyl-sulfoximid führt zu einem schmierigen Niederschlag, der sich nicht in kristalline Form überführen läßt.

S-Phenyl-S-(β-dimethylamino)ethyl-sulfoximid (54a)



Ansatz: 9,9 g (0,05 Mol) S-Phenyl-S-(β-dimethylamino)-
aethyl-sulfoxid

Schwach gelbes Oel, das sich bei der Destillation zersetzt
Ausbeute: 3,6 g (34 % d. Th.)

Summenformel: C₁₀ H₁₆ N₂ O S MG: 212,31

¹H-NMR (CDCl₃): 2,08 (s, 2 CH₃), 2,40-2,77 und 2,96-3,33
(m, CH₂-CH₂), 3,2 (s, NH), 7,33-7,60 und
7,76-8,03 (m, arom. CH)

IR (Film): 3250 (NH), 1470, 1450, 1230 (N=S=O, asym.),
1050 (N=S=O, sym.), 750, 690

Fp. des Hydrochlorids: 130-2°C (Dioxan)

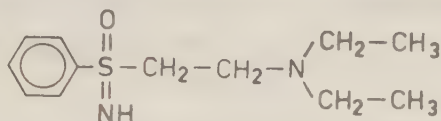
Analyse: C₁₀ H₁₇ Cl N₂ O S MG: 248,77

Ber.: 48,28 % C 6,89 % H 14,25 % Cl 11,26 % N 12,89 % S

Gef.: 48,30 6,96 13,91 11,35 13,11

IR (KBr): 3310 (NH), 2400-2700 (NH⁺), 1480, 1450, 1210
(N=S=O, asym.), 1120, 1090, 975 (N=S=O, sym.),
740, 710, 685

S-Phenyl-S-(β-diaethylamino)aethyl-sulfoximid (54b)



Ansatz: 11,3 g (0,05 Mol) S-Phenyl-S-(β-diaethylamino)-
aethyl-sulfoxid

Schwach gelbes Oel, das sich bei der Destillation zersetzt

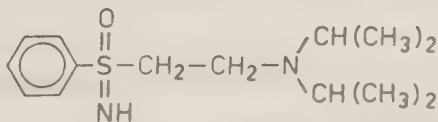
Ausbeute: 5,4 g (45 % d. Th.)

Summenformel: C₁₂ H₂₀ N₂ O S MG: 240,37

¹H-NMR (CDCl₃): 0,87 (d, 2 CH₃), 2,37 (q, 2 CH₂), 2,60-3,27
(m, CH₂-CH₂), 3,2 (s, NH), 7,30-7,60 und
7,82-8,03 (m, arom. CH)

IR (Film): 3280 (NH), 1450, 1230 (N=S=O, asym.), 1095
(N=S=O, sym.), 985, 750, 690

S-Phenyl-S-(β-diisopropylamino)aethyl-sulfoximid (54c)



Ansatz: 12,7 (0,05 Mol) S-Phenyl-S-(β-diisopropylamino)-
aethyl-sulfoxid

Gelbes Oel, das sich bei der Destillation zersetzt

Ausbeute: 3,2 g (24 % d. Th.)

Summenformel: $C_{14} H_{24} N_2 O S$ MG: 268,42

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,88 (d, 4 CH_3), 2,67-3,20 (m, 2 CH und CH_2-CH_2), 3,1 (NH), 7,33-7,67 und 7,90-8,12 (m, arom. CH)

Fp. des Hydrochlorids: 140-1°C (Dioxan)

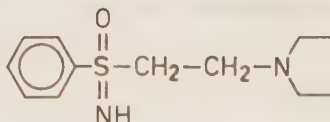
Analyse: $C_{14} H_{25} Cl N_2 O S$ MG: 304,88

Ber.: 55,15 % C 8,26 % H 11,63 % Cl 9,19 % N

Gef.: 54,63 8,27 11,22 8,92

IR (KBr): 3170 (NH), 2400-2700 (NH^+), 1470, 1450, 1260, 1225 (N=S=O, asym.), 1140, 1000 (N=S=O, sym.), 775, 760, 650

S-Phenyl-S-(β -pyrrolidino)aethyl-sulfoximid (54d)



Ansatz: 11,1 g (0,05 Mol) S-Phenyl-S-(β -pyrrolidino)-aethyl-sulfoxid

Schwach gelbes Oel, das sich bei der Destillation zersetzt

Ausbeute: 4,8 g (40 % d. Th.)

Summenformel: $C_{12} H_{18} N_2 O S$ MG: 238,35

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,62-1,82 und 2,23-2,67 (m, Pyrrolidin), 2,73-3,03 und 3,17-3,60 (m, CH_2-CH_2), 3,3 (NH), 7,33-7,67 und 7,83-8,07 (m, arom. CH)

Fp. des Hydrochlorids: 144-5°C (Aethanol)

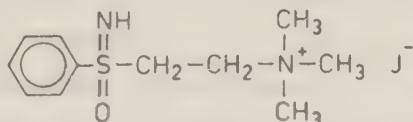
Analyse: C₁₂ H₁₉ Cl N₂ O S MG: 274,81

Ber.: 52,45 % C 6,97 % H 12,90 % Cl 11,67 % S

Gef.: 52,55 7,13 13,07 11,87

IR (KBr): 3260 (NH), 2400-2700 (NH⁺), 1450, 1230 (N=S=O, asym.), 1140, 1000 (N=S=O, sym.), 755, 690

S-Phenyl-S-(β-trimethylammonium)aethyl-sulfoximid-jodid (59)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter werden 2,1 g (0,01 Mol) S-Phenyl-S-(β-dimethylamino)aethyl-sulfoximid in 50 ml trockenem Aether gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung aus 0,01 Mol Methyljodid in 10 ml Aether versetzt. Der ausfallende kristalline Niederschlag wird aus Aethanol umkristallisiert.

Fp.: 137-9°C (Aethanol)

Ausbeute: 3,4 g (96 % d. Th.)

Analyse : C₁₁ H₁₉ J N₂ O S MG: 354,25

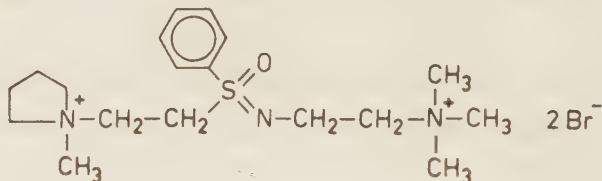
Ber.: 37,30 % C 5,41 % H 7,91 % N 9,05 % S

Gef.: 37,59 5,44 7,83 8,77

¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,10 (s, 3 CH₃), 3,62-3,83 (m, CH₂-CH₂), 4,6 (s, NH), 7,46-7,73 und 7,77-8,00 (m, arom. CH)

IR (KBr): 3220 und 3300 (NH), 1480, 1450, 1230 (N=S=O, asym.), 1100, 985 (N=S=O, sym.), 745, 685

N-Trimethylammoniumaethyl-S-phenyl-S-(β-pyrrolidinomethyl)-
aethyl-sulfoximid-dibromid (61)



2,4 g (0,01 Mol) S-Phenyl-S-(β-pyrrolidino)aethyl-sulfoximid werden in 50 ml trockenem Toluol gelöst, mit 0,025g (0,0105 Mol) Natriumhydrid versetzt und 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und Rückstand in 30 ml Acetonitril gelöst. Man kühlt unter Feuchtigkeitsausschluß auf -30°C , versetzt mit 4,7 g (0,05 Mol) Methylbromid und läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle werden abgetrennt und aus Aethanol umkristallisiert.

Fp.: $238-240^{\circ}\text{C}$ unter Zersetzung (Aethanol)

Ausbeute: 2,3 g (46 % d. Th.)

Analyse : $\text{C}_{18} \text{H}_{33} \text{Br}_2 \text{N}_3 \text{O S}$ MG: 499,36

Bromid-Titration nach Volhard:

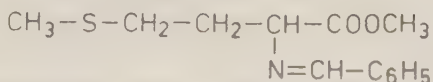
Einwaage: 462,4 mg Substanz

Ber.: 147,5 mg Bromid

Gef.: 141,8 mg (96,1 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 2,03-2,40 und 3,33-3,72 (m, Pyrrolidin), 3,10 (s, CH_3), 3,27 (s, 3 CH_3), 3,0-4,3 (m, 2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,93-8,27 (m, arom. CH)

N-Benzyliden-methioninmethylester (65)



16,3 g (0,1 Mol) Methioninmethylester und 10,6 g (0,1 Mol) Benzaldehyd werden in 150 ml Benzol solange am Wasserabscheider gekocht, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl im Feinvakuum destilliert.

Farbloses Öl

Kp._{0,1}: 130°C

Ausbeute: 23,6 g (94 % d. Th.)

Analyse : C ₁₃ H ₁₇ N O ₂ S	MG: 251,35
Ber.: 62,12 % C 6,82 % H 5,57 % N 12,76 % S	
Gef.: 61,98 6,87 5,50 12,76	

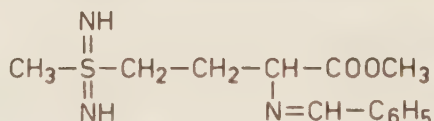
¹H-NMR (CCl₄): 2,00 (s, S-CH₃), 2,00-2,66 (m, CH₂-CH₂),
 3,63 (s, O-CH₃), 4,08 (t, CH), 7,16-7,46
 und 7,50-7,83 (m, arom. CH), 8,23 (s, N=CH)

Allgemeine Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide

In einem 2 l Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter, verschlossen mit Kaliumhydroxid-Trockenrohren, werden 0,2 Mol Thioaether in 700 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und unter Inertbegasung auf ca. -50°C abgekühlt. Anschließend wird 100 ml

flüssiger Ammoniak zugegeben und tropfenweise mit einer Mischung aus 110 g (1,0 Mol) t-Butylhypochlorit und 100 ml Acetonitril versetzt. Man rührt noch 4-6 Stunden bei -50°C und läßt den Ansatz dann innerhalb von 48 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Das ausgeschiedene Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Es verbleibt ein gelbes bis gelbbraunes, hochviskoses Oel.

N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66)



Das nach der allgemeinen Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide gewonnene gelbbraune Oel wird zunächst 3x mit jeweils 100 ml heißem Ligroin extrahiert und das Lösungsmittel verdampft. Es verbleibt Dibenzalazin (67), das aus Aethanol in Form von gelben Nadeln kristallisiert.

Fp.: $92-4^{\circ}\text{C}$ (Aethanol) Lit. ⁷⁹⁾: 93°C

Ausbeute: 8,1 g (39 % d. Th.)

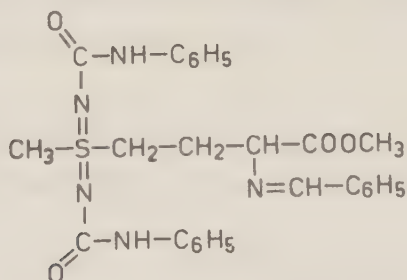
Der nach der Extraktion mit heißem Ligroin verbleibende Rückstand wird 3x mit 100 ml heißem Benzol extrahiert und dekantiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Oel, das sich bei Destillationsversuchen im Feinvakuum explosionsartig zersetzt.

Ausbeute: 19,1 g (34 % d. Th.)

Summenformel: $C_{13} H_{19} N_3 O_2 S$ MG: 281,38

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,0-3,2 (m, CH_2), 2,90 (s, $S-CH_3$), 2,8-3,3 (2 NH), 3,0-3,2 (m, $S-CH_2$), 3,50 (s, $O-CH_3$), 4,05-4,20 (m, CH), 7,2-8,0 (m, arom.CH), 8,68 (s, $N=CH$)

N',N'' -bis(Phenylcarbamoyl)-N-benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (71)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter werden 2,8 g (0,01 Mol) N-Benzyliden-methioninmethylester-sulfodiimid (66) in 40 ml trockenem Benzol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 2,4 g (0,02 Mol) Phenylisocyanat in 20 ml Benzol versetzt. Dabei scheidet sich ein amorphes, farbloses Pulver ab, das sich aus keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel umkristallisieren läßt.

Fp.: ab 275°C Zersetzung

Ausbeute: 3,2 (62 % d. Th.)

Analyse : C₂₇ H₂₉ N₅ O₄ S MG: 519,63

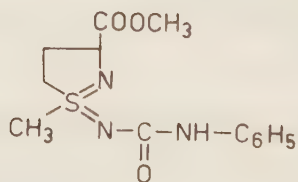
Ber.: 62,41 % C 5,62 % H 13,47 % N 6,17 % S

Gef.: 59,29 5,61 14,78 7,21

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,1-2,5 (m, CH₂), 3,26 (s, S-CH₃),
3,63 (s, O-CH₃), 3,9-4,2 (m, S-CH₂),
4,3-4,6 (m, CH), 6,7-7,7 (m, arom. CH),
8,73 (s, N=CH), 9,33 (s, 2 NH)

IR (KBr): 3320 (NH), 1720 (CO), 1625 (Amid I), 1520 (Amid II),
1435, 1235, 1145, 1105, 740, 685

N-Phenylcarbamoyl-1-methyl-3-methoxycarbonyl-1,2-thiazolin(Δ-1)-1-imid (72)



Das aus der Umsetzung von N-Benzyliden-methioninmethylester zum Sulfodiimid gewonnene Öl wird mit 100 ml trockenem Äther geschüttelt und vom ungelösten Rückstand abfiltriert. Die klare ätherische Lösung wird anschließend unter Rühren tropfenweise mit 2,4 g (0,02 Mol) Phenylisocyanat in 20 ml

Aether versetzt. Dabei scheiden sich farblose Kristalle ab, die aus Acetonitril umkristallisiert werden.

Fp.: 187°C (Acetonitril)

Analyse: C₁₃ H₁₇ N₃ O₃ S MG: 295,35

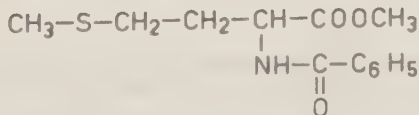
Ber.: 52,87 % C 5,80 % H 14,23 % N

Gef.: 52,90 5,77 14,26

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,2-2,7 (m, CH₂), 3,13 (s, S-CH₃),
3,3-4,2 (m, S-CH₂ und CH), 3,53
(s, O-CH₃), 6,66-7,56 (m, arom. CH),
9,06 (s, NH)

IR (KBr): 3240 (NH), 1755 (CO), 1635 (Amid I), 1540 (Amid II),
1440, 1320, 1255, 1130, 775, 740, 690

N-Benzoyl-L-methioninmethylester (74)



8,1 g (0,05 Mol) L-Methioninmethylester werden in 100 ml Methanol gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 3,5 g (0,025 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Anschließend wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 150-200 ml Aether wird L-Methioninmethylesterhydrochlorid ausgefällt und abgetrennt. Man verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus 50 %igem Methanol um.

Farblose Kristalle

Fp.: 83°C (50 %iges Methanol)

$$\left[\alpha \right]_D^{20} = -34,0^\circ \text{ (Lösungsmittel Methanol, } c = 7,35)$$

Ausbeute: 6,1 g (91 % d. Th.)

Analyse : $C_{13} H_{17} N O_3 S$ MG: 267,35

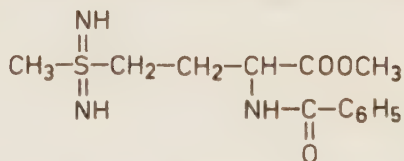
Ber.: 58,40 % C 6,41 % H 5,24 % N 11,99 % S

Gef.: 58,40 6,35 5,03 11,87

¹H-NMR (Pyridin-d₅): 1,95 (s, S-CH₃), 2,1-2,9 (m, CH₂-CH₂),
3,62 (s, O-CH₃), 4,97-5,29 (m, CH),
7,23-7,46 und 8,00-8,25 (m, arom. CH),
9,23 (d, NH)

IR (KBr): 3300 (NH), 1750 (CO), 1635 (Amid I), 1520 (Amid II),
1435, 1215, 1170 (C-O-C), 980, 725, 690

N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid (75)



13,4 g (0,05 Mol) N-Benzoyl-methioninmethylester werden nach der allgemeinen Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide umgesetzt. Es verbleibt ein gelbbraunes, unangenehm riechendes Öl, das auch nach Wochen im Kühlschrank nicht durchkristallisiert. Nach mehreren Stunden am Feinvakuum erstarrt es zu

einer gelben, amorph-viskosen Masse, die stark hygroskopisch ist und an der Luft sofort wieder flüssig wird.

Fp.: 45-7°C in zugeschmolzener Kapillare

Ausbeute: 13,7 g (92 % d. Th.)

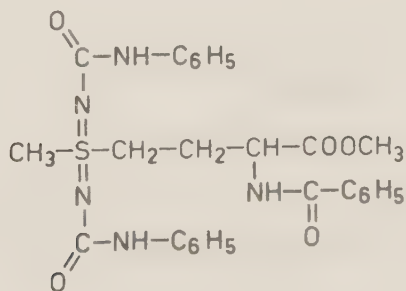
Summenformel: $C_{13} H_{19} N_3 O_3 S$ MG: 297,37

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,1-3,0 (m, CH_2 und 2 NH), 2,97 (s, S- CH_3),
3,1-3,5 (m, S- CH_2), 3,73 (s, O- CH_3), 4,6-
5,0 (m, CH), 7,26-7,60 und 7,76-8,13 (m,
arom. CH), 8,60 (d, NH)

IR (Film): 3150-3300 (NH), 1730 (CO), 1640 (Amid I), 1540
(Amid II), 1220, 1170, 1070 (N=S=N, asym.),
975 (N=S=N, sym.), 760

N-Benzoyl-L-methioninmethylester-sulfodiimid zeigt eine
spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -18,4^\circ$ (Lösungsmittel
Acetonitril, c = 18)

N',N''-bis(Phenylcarbamoyl)-N-benzoyl-methioninmethylester-
sulfodiimid (76)



3,0 g (0,01 Mol) N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfodiimid werden in 50 ml absolutem Acetonitril gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 2,4 g (0,02 Mol) Phenylisocyanat in 30 ml Acetonitril versetzt. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt und mehrfach mit Acetonitril gewaschen. Die farblosen Kristalle sind so unlöslich, daß sie aus keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel umkristallisiert werden können. Durch mehrfaches Auskochen mit Aethanol erhält man ein gereinigtes Produkt.

Fp.: 226-7°C

Ausbeute: 4,3 g (80 % d. Th.)

Analyse : C₂₇ H₂₉ N₅ O₅ S

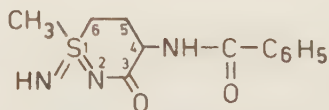
MG: 535,63

Ber.: 60,55 % C 5,46 % H 13,08 % N 5,99 % S

Gef.: 60,59 5,46 13,06 6,20

IR (KBr): 3310 (NH), 1750 (CO), 1635 (Amid I), 1520 (Amid II),
1435, 1235, 1170 (C-O-C), 1110, 960, 735, 685

1-Methyl-3-oxo-4-benzamido-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-thiazin-1-imid (77)



0,2 g Natrium werden in 150 ml absolutem Aethanol gelöst und mit 7,5 g (0,025 Mol) N-Benzoyl-methioninmethylester-sulfo-

diimid versetzt. Man erhitzt die Mischung ca. 15-20 Minuten am Rückfluß und kühlt anschließend auf 0°C ab. Die ausfallenden Kristalle werden gesammelt und aus Aethanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle

Fp.: 190°C (Aethanol)

Ausbeute: 4,8 g (72 % d. Th.)

Analyse : C₁₂ H₁₅ N₃ O₂ S MG: 265,34

Ber.: 54,32 % C 5,70 % H 15,84 % N 12,08 % S

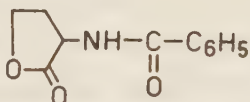
Gef.: 54,45 5,76 15,89 12,23

¹H-NMR(DMF-d₇): 2,3-2,8 (m, CH₂), 3,33 (s, CH₃), 3,4-4,8
(m, S-CH₂, CH und NH), 7,35-7,65 und
7,85-8,10 (m, arom. CH), 8,38 (s, NH)

IR (KBr): 3300 und 3205 (NH), 1660 (tertiäres Amid), 1625
(Amid I), 1590, 1530 (Amid II), 1275, 1075, 1020,
950, 845, 690

Hydrolytische Spaltung von 77

a) mit 1 N-Salzsäure bei Raumtemperatur zu α -Benzamido- γ -butyrolacton (78)



1,3 g (0,005 Mol) 77 werden in 25 ml 1 N-Salzsäure suspendiert und ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die klare Lösung vorsichtig eingedampft und der Rückstand in einer minimalen Menge Wasser gelöst. Beim Abkühlen auf 0°C scheidet sich α -Benzamido- γ -butyrolacton ab.

Farblose Kristalle

Fp.: 145°C (Wasser)

Lit. ⁸⁶⁾: 145°C

Ausbeute: 0,6 g (58 % d. Th.)

Analyse : C₁₁ H₁₁ N O₃

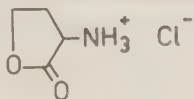
MG: 205,22

Ber.: 64,38 % C 5,40 % H 6,83 % N

Gef.: 64,31 5,40 6,64

IR (KBr): 3250 (NH), 1760 (5-Ring-Lacton), 1630 (Amid I),
1535 (Amid II), 1375, 1220, 1165, 1010, 800, 690

b) mit 1 N-Salzsäure in der Siedehitze zu α -Amino- γ -butyrolactonhydrochlorid (79)



1,3 g 77 werden in 10 ml 1 N-Salzsäure suspendiert und ca. 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen auf 0°C scheiden sich farblose Plättchen ab, die abgetrennt und als Benzoesäure identifiziert werden (Ausbeute: 0,5 g = 82 % d. Th.). Die wäßrige Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Es handelt sich dabei um α -Amino- γ -butyrolactonhydrochlorid, wie der Vergleich mit einer authentischen Probe zeigt.

Fp.: 198-200°C (Aceton) Lit. ⁸⁸⁾: 200-1°C

Ausbeute: 0,5 g (73 % d. Th.)

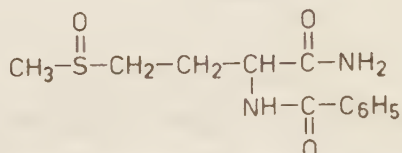
c) mit 50 %iger Essigsäure bei 70-80°C zu α -Benzamido- γ -butyrolacton (78)

1,3 g 77 werden in 25 ml 50 %iger Essigsäure ca. eine Stunde auf 70-80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Es handelt sich dabei um α -Benzamido- γ -butyrolacton und entspricht der unter a) isolierten Verbindung.

Ausbeute: 0,9 g (88 % d. Th.)

Reduktive Spaltung von 77

a) zu N-Benzoyl-methioninamid-sulfoxid (81)



2,6 g (0,01 Mol) 77 werden in einer Lösung aus 0,7 g (0,01 Mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser suspendiert, auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 10 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Dabei löst sich 77 unter Gasentwicklung auf. Nach ca. 10 Minuten fällt N-Benzoyl-methioninamid-sulfoxid als farbloser Niederschlag aus.

Fp.: 207°C (Aethanol)

Ausbeute: 1,9 g (71 % d. Th.)

Analyse : C₁₂ H₁₆ N₂ O₃ S MG: 268,33

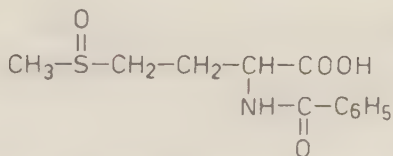
Ber.: 53,71 % C 6,01 % H 10,44 % N 11,95 % S

Gef.: 53,54 6,03 10,13 12,09

IR (KBr): 3370, 3300 und 3170 (NH), 1670 und 1630 (Amid I + II),
1520 (sek. Amid II), 1320, 995 (S=O)

Molekulargewicht: 268 (massenspektroskopisch)

b) zu N-Benzoyl-methionin-sulfoxid (82)



1,3 g (0,005 Mol) 77 werden in einer Lösung aus 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit in 50 ml Wasser suspendiert und tropfenweise mit 20 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Unter starker Gasentwicklung löst sich 77 dabei auf. Man läßt 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen, filtriert die ausgeschiedenen farblosen Kristalle ab und kristallisiert aus Aethanol um.

Fp.: 176-7°C (Aethanol) Lit. ⁸⁴⁾: 179°C

Ausbeute: 0,9 g (67 % d. Th.)

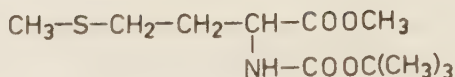
Analyse : C₁₂ H₁₅ N O₄ S MG: 269,32

Ber.: 53,52 % C 5,61 % H 5,20 % N 11,90 % S

Gef.: 53,55 5,59 5,08 11,91

IR (KBr): 3360 (NH), 2500-3100 (OH), 1720 (CO), 1650 (Amid I),
1515 (Amid II), 1320, 1220, 990 (S=O), 740, 710

N-Boc-Methioninmethylester (84)



In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden 39 g (0,2 Mol) Methioninmethylesterhydrochlorid in 300 ml Toluol suspendiert und zum Sieden erhitzt. Anschließend leitet man so lange Phosgen durch die Suspension (ca. 2 Stunden) bis eine klare Lösung entstanden ist, kühlt auf Raumtemperatur ab und verdampft das Lösungsmittel. Das rohe Isocyanat läßt man ca. 60 Minuten auf dem siedenden Wasserbad mit überschüssigem t-Butanol reagieren und destilliert den Rückstand im Feinvakuum.

Kp._{0,03}: 115°C

Ausbeute: 35,2 g (67 % d.Th.)

Analyse: C₁₁ H₂₁ N O₄ S

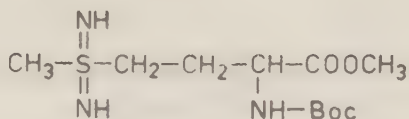
MG: 263,36

Ber.: 50,16 % C 8,03 % H 5,31 % N 12,17 % S

Gef.: 50,04 8,01 5,33 12,20

¹H-NMR (CDCl₃): 1,38 (s, 3 CH₃), 1,8-2,7 (m, CH₂-CH₂),
2,00 (s, S-CH₃), 3,72 (s, O-CH₃),
4,2-4,6 (m, CH), 5,35 (d, NH)

N-Boc-Methioninmethylester-sulfodiimid (87)



26,3 g (0,1 Mol) N-Boc-Methioninmethylester werden nach der allgemeinen Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide mit 55 g (0,5 Mol) t-Butylhypochlorit umgesetzt. Zur Extraktion von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt wird der Acetonitrilrückstand 3x mit heißem Ligroin geschüttelt. Das verbleibende rote Öl wird anschließend mehrfach mit heißem Benzol extrahiert, die vereinigten Extrakte auf Raumtemperatur abkühlt, filtriert und eingedampft. Es verbleibt N-Boc-Methioninmethylester-sulfodiimid als gelbes, hygroskopisches Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

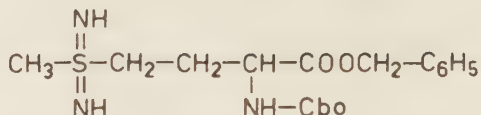
Ausbeute: 11,8 g (40 % d. Th.)

Summenformel: C₁₁ H₂₃ N₃ O₄ S MG: 293,38

¹H-NMR (CDCl₃): 1,37 (s, 3 CH₃), 2,0-3,4 (m, CH₂-CH₂ und 2 NH), 3,00 (s, S-CH₃), 3,70 (s, O-CH₃), 4,2-4,6 (m, CH), 6,06 (d, NH)

IR (Film): 3200-3280 (NH), 1725 (CO), 1630 (Amid I), 1520 (Amid II), 1445, 1255, 1035 (N=S=N, asym.), 970 (N=S=N, sym.), 750, 690

N-Cbo-Methioninbenzylester-sulfodiimid (88)



Das nach der allgemeinen Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide aus 37,4 g (0,1 Mol) gewonnene gelbe Oel wird zur Abtrennung von nicht umgesetztem Ausgangsprodukt 3x mit 100 ml Aether extrahiert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und über basisches Aluminiumoxid chromatographiert. Es verbleibt ein schwach gelbes, hygroskopisches Oel, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann.

Ausbeute: 22,7 (56 % d. Th.)

Summenformel: $\text{C}_{20} \text{H}_{25} \text{N}_3 \text{O}_4 \text{S}$ MG: 403,50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,0-3,4 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ und 2 NH), 2,76 (s, CH_3), 4,2-4,6 (m, CH), 5,03 (s, CH_2), 5,10 (s, CH_2), 6,70 (d, NH), 7,30 (s, arom. CH)

IR (Film): 3200-3300 (NH), 1720 (CO), 1625 (Amid I), 1525 (Amid II), 1440, 1250, 1040 (N=S=N, asym.), 965 (N=S=N, sym.), 750,695

Die Darstellung erfolgt analog 89 aus 8,0 g (0,02 Mol)
N-Cbo-Methioninmethylester-sulfodiimid.

Farblose Kristalle

Fp.: 186-7°C (Aethanol)

Ausbeute: 4,9 g (83 % d. Th.)

Analyse : C₁₃ H₁₇ N₃ O₃ S MG: 295,36

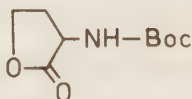
Ber.: 52,86 % C 5,80 % H 14,22 % N 10,85 % S

Gef.: 52,72 5,70 14,16 10,96

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,0-2,4 (m, CH₂), 3,26 (s, CH₃),
3,2-4,3 (m, CH₂, CH und NH), 5,06
(s, O-CH₂), 7,4 (s, arom. CH)

IR (KBr): 3240 (NH), 1750 (CO), 1620 (Amid I), 1545 (Amid II),
1465, 1440, 1245, 1035, 930, 780, 760, 695

Saure Hydrolyse von 89 zum α-t-Butoxycarbamoyl-γ-butyro-
lacton (91)



a) mit 1 N-Salzsäure bei Raumtemperatur

1,3 g (0,05 Mol) 89 werden in 20 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit 10 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Man rührt ca. eine Stunde bei Raumtemperatur, verdampft vorsichtig das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Aether / Pentan um.

Farblose Kristalle

Fp.: 95-6°C (Aether / Pentan)

Ausbeute: 0,8 g (80 % d. Th.)

Analyse : $C_9 H_{15} N O_4$ MG: 201,22

Ber.: 53,73 % C 7,51 % H 6,96 % N

Gef.: 52,72 7,49 6,97

IR (KBr): 3360 (NH), 1775 (5-Ring-Lacton), 1685 (Amid I),
1525 (Amid II), 1290, 1180, 1160, 1015, 995

Molekulargewicht: 201 (massenspektroskopisch)

b) mit Kationenaustauschern

1,3 g (0,05 Mol) 89 werden in 50 ml Wasser gelöst, mit 15 g neutral gewaschenem Kationenaustauscher versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach wenigen Minuten reagiert die Lösung sauer. Anschließend filtriert man vom Ionenaustauscher ab, verdampft das Wasser und kristallisiert den Rückstand aus Aether / Pentan um. Die isolierten farblosen Kristalle werden als α -t-Butoxycarbamoyl- γ -butyrolacton identifiziert und stimmen mit der unter a) beschriebenen Verbindung überein.

1,5 g (0,005 Mol) 20 werden in 30 ml Toluol suspendiert, mit 3,0 g Triäthylsilan, 20 mg Palladiumchlorid und 5 Tropfen Triäthylamin versetzt und 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird aus Äther / Pentan umkristallisiert.

Farblose Kristalle, die mit Luftfeuchtigkeit langsam den Triäthylsilanrest abspalten und in 20 übergehen.

Fp.: 157-9°C (Äther / Pentan)

Ausbeute: 0,8 g (39 % d. Th.)

Analyse : C₁₉ H₃₁ N₃ O₃ S Si MG: 409,63

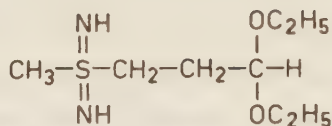
Ber.: 55,71 % C 7,62 % H 10,25 % N 7,82 % S

Gef.: 54,70 7,52 11,02 8,13

¹H-NMR (CDCl₃): 0,3-1,2 (m, 3 C₂H₅), 2,5-2,8 (m, CH₂),
3,16 (s, CH₃), 3,3-4,3 (m, S-CH₂ und CH),
5,10 (s, O-CH₂), 7,03 (s, arom. CH)

IR (KBr): 3340 (NH), 2945, 2865, 1715 (CO), 1620 (Amid I),
1515 (Amid II), 1360, 1320, 1290, 1240, 1050,
1035, 1005, 730

β-Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal-sulfodiimid (95)



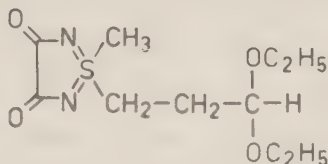
35,6 g (0,2 Mol) β-Methylmercapto-propionaldehyddiaethylacetal werden analog der allgemeinen Darstellungsvorschrift für Sulfodiimide umgesetzt. Das aus Acetonitril zurückbleibende Öl wird 3x mit heißem Ligroin extrahiert und über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Nach Eindampfen des Ligroins verbleibt 95 als schwach gelb gefärbtes, hygroskopisches Öl, dessen Destillation bei 100-120°C / 0,01 Torr zur völligen Zersetzung führt.

Ausbeute: 30,3 g (73 % d. Th.)

Summenformel: C₈ H₂₀ N₂ O₂ S MG: 208,32

¹H-NMR (CCl₄): 1,16 (t, 2 CH₃), 2,0-2,6 (m, CH₂),
2,43 (s, 2 NH), 2,93 (s, S-CH₃), 3,0-3,3
(m, S-CH₂), 3,4-3,9 (m, 2 CH₂), 4,61 (t, CH)

1- (3'-Diaethoxypropyl)-1-methyl-1,2,5-thiadiazol-3,4-dion (97)



Eine Mischung aus 2,3 g (0,011 Mol) 95 und 2,2 g (0,022 Mol) Triäthylamin in 30 ml absolutem Dichlormethan wird unter Rühren innerhalb von 2 Stunden synchron mit einer Lösung aus 1,3 g (0,01 Mol) frisch destilliertem Oxalylchlorid in eine eisgekühlte Methylenchloridvorlage (ca. 20 ml) getropft.

Anschließend wird noch 2 Stunden bei 0°C weitergerührt, der kristalline Niederschlag abgetrennt und Triäthylammoniumchlorid durch mehrmaliges Waschen mit Äthanol herausgelöst.

Farblose Kristalle

Fp.: 178-9°C (Chloroform)

Ausbeute: 2,0 g (76 % d. Th.)

Analyse : C₁₀ H₁₈ N₂ O₄ S

MG: 262,33

Ber.: 45,79 % C 6,92 % H 10,67 % N 12,22 % S

Gef.: 45,48 6,93 10,47 11,85

IR (KBr): 3000, 2805, 1700-1735 (Amid), 1255, 1225, 1200, 1125, 1060, 975, 955, 790

Literaturverzeichnis

- 1) H.S. Raper, Report to the Chemical Warfare Department,
May, 1917
- 2) F.G. Mann, W.J. Pope, J. Chem. Soc., 1052 (1922)
- 3) M. Vecera, J. Petranek, Chem. Listy 50, 240 (1956)
- 4) D.S. Tarbell, C. Weaver, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2939 (1941)
- 5) R. Appel, W. Büchner, E. Guth, Liebigs Ann. Chem. 618,
53 (1958)
- 6) H.R. Bentley, E.E. McDermott, J. Pace, J.K. Whitehead,
T. Moran, Nature 164, 438 (1949)
- 7) L. Reiner, F. Misani, T.W. Fair, P. Weiss, M.G. Cordasco,
J. Amer. Chem. Soc. 72, 2297 (1950)
- 8) H.R. Bentley, E.E. McDermott, T. Moran, J. Pace,
J.K. Whitehead, Proc. Roy. Soc. B 137, 402 (1950)
und B 138, 265 (1951)
- 9) F. Misani, T.W. Fair, L. Reiner, J. Amer. Chem. Soc. 73,
459 (1951)
- 10) P.D. Kennwell, J.B. Tailor, Chem. Soc. Reviews, Vol. 4,
No. 2, 186 (1975)
- 11) J.A. Coglianò, G. Braude, J. Org. Chem. 29, 1397 (1964)
- 12) G. Satzinger, P. Stoss, Arzneim. Forsch. 20, 1214 (1970)
- 13) E. Schlager, A.J. Lindenmann, Schweiz. Apoth. Ztg. 102,
617 (1964)
- 14) R.B. Barlow, Introduction to Chemical Pharmacology,
J. Wiley and Sons, New York, 185 (1964)
- 15) J.K. Whitehead, H.R. Bentley, J. Chem. Soc., 1572 (1952)

- 16) H.R. Bentley, J.K. Whitehead, J. Chem. Soc., 2081 (1950)
- 17) G. Leandri, D. Spinelli, Ann. chim. (Rome) 50, 1616 (1960)
- 18) A. Kucsman, J. Kapovits, M. Balla, Tetrahedron 18,
75 (1962)
- 19) K. Tsufihara, N. Furukawa, K. Oae, Bull. Chem. Soc.
Jap. 42, 2631 (1969)
- 20) S.G. Clarke, J. Keynon, H. Phillips, J. Chem. Soc.,
188 (1927)
- 21) L. Horner, A. Christmann, Chem. Ber. 96, 388 (1963)
- 22) A. Kucsman, R. Ruff, J. Kapovits, Acta Chim. Hung. 40,
75 (1964)
- 23) A. Kucsman, Acta Chim. Hung. 57, 205 (1968)
- 24) H. Kise, G.H. Whitfield, D. Swern, Tetrahedron
Letters 21, 1761 (1971)
- 25) A.S.F. Ash, F. Challenger, J. Chem. Soc., 2792 (1952)
- 26) G. Kresze, B. Wustrow, Chem. Ber. 95, 2652 (1962)
- 27) D.R. Rayner, D.M. von Schriltz, J. Day, D.J. Cram,
J. Amer. Chem. Soc. 90, 2721 (1968)
- 28) S. Oae, K. Harada, K. Tsufihara, N. Furukawa,
Internat. J. Sulfur Chem. (A) 2, 49 (1972)
- 29) F. Misani, L. Reiner, Arch. Biochem. 27, 234 (1950)
- 30) Y. Tamura, K. Sumoto, J. Minamikawa, M. Ikeda,
Tetrahedron Letters 40, 4137 (1972)
- 31) Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, Synthesis, 1 (1977)
- 32) R. Appel, W. Büchner, Chem. Ber. 95, 855 (1962)
- 33) P. Stoss, G. Satzinger, Tetrahedron Letters 23, 1973 (1974)

- 34) P. Stoss, G. Satzinger, Deutsche Offenlegungsschrift 23 41 653 (1975)
- 35) H. Kwart, A.A. Kahn, J. Amer. Chem. Soc. 89, 1950 (1967)
- 36) M. Haake, Tetrahedron Letters 51, 4449 (1970)
- 37) B. Eichenauer, Dissertation, Marburg (1974)
- 38) N. Furukawa, T. Omata, S. Oae, Chem. Comm., 590 (1973)
- 39) B.M. Trost, Fortschr. Chem. Forsch. 41, 1 (1973)
- 40) Angeli, Angelico, Scurti, Atti della Reale Accademia dei Lincei (5) 11 I, 555
- 41) P. Stoss, G. Satzinger, M. Herrmann, Deutsche Offenlegungsschrift 24 17 063 (1975)
- 42) C.R. Johnson, R.A. Kirchhoff, H.G. Corkins, J. Org. Chem. 39, 2458 (1974)
- 43) C.R. Johnson, E.R. Janiga, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7692 (1973)
- 44) R. Wehr, J. Chem. Soc., 3004 (1965)
- 45) C.R. Johnson, M. Haake, C.W. Schroeck, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6594 (1970)
- 46) A. Gescher, Dissertation, Würzburg (1973)
- 47) H. Hoffmann, A. Gescher, J. Elektroanal. Chem. 74, 329 (1976)
- 48) N. Furukawa, T. Tsufihara, Y. Kawakatsi, S. Oae, Chem. and Ind., 266 (1969)
- 49) S. Oae, K. Tsufihara, N. Furukawa, Chem. and Ind., 1569 (1968)

- 50) H. Böhme, N. Kreutzkamp, Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaft zu Marburg, Bd. 76 (1), 3 (1953)
- 51) H. Böhme, M. Haake, Iminium Salts in Organic Chemistry, Part I, 107, J. Wiley and Sons, Inc. (1976)
- 52) M. Haake, R. Pothmann, K.H. Ahrens, E. Fritschi, Deutsche Offenlegungsschrift 25 39 220 (1977)
- 53) R. Magnus, Pflügers Arch. 102, 123 (1904)
- 54) D.R.P. 406 151; Chem. Zentralblatt 1925 I, 1533
- 55) E. Mellanby, Brit. Med. J. 2, 885 (1946)
- 56) T. Moran, Lancet. 2, 289 (1947)
- 57) H.R. Bentley, R.G. Booth, E.N. Greer, J.G. Heathcote, J.B. Hutchinson, T. Moran, Nature 161, 126 (1948)
- 58) M.L. Silver, R.E. Johnson, R.M. Kork, JAMA 135, 757 (1947)
- 59) H. Gastraut, M. Toga, R. Naquet in M. Baldwin, P. Bailey, Temporal Lobe Epilepsy, Springfield, III, C.C. Thomas, 268 (1958)
- 60) H. Proler, P. Kellaway, Epilepsia 3, 117 (1962)
- 61) Y. Karasawa, I. Tasaki, Comp. Biochem. Physiol. 49 B, 561 (1974)
- 62) W.B. Rowe, R.A. Ronzio, A. Meister, Biochemistry 8, 2674 (1969)
- 63) R.A. Ronzio, W.B. Rowe, A. Meister, Biochemistry 8, 1066 (1969)
- 64) R.A. Ronzio, A. Meister, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 59, 164 (1968)

- 65) K.S. Warren, S. Schenker, Lab. J. clin. Med. 64, 442 (1964)
- 66) B. Hindfelt, F. Plum, J. Pharm. Pharmac. 27, 458 (1975)
- 67) A.G. Palekar, S.S. Tate, A. Meister, Biochemical and Biophysical Research Communications 62, 651 (1975)
- 68) R. Appel, H.W. Fehlhaber, D. Hänssgen, R. Schöllhorn, Chem. Ber. 99, 3108 (1966)
- 69) R.G. Laughlin, W. Yellin, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2435 (1967)
- 70) M. Haake, The Chemistry of S,S-Diorgano-sulfodiimides in Topics in Sulfur Chemistry, Vol 1 (Editor A. Senning), Georg Thieme Publishers Stuttgart (1976)
- 71) M. Haake, Zur Chemie azaloger Sulfone, Habilitationsschrift, Marburg (1971)
- 72) C.G. Youngs, Anal. Chem. 31, 1019 (1959)
- 73) M. Brenner, R.W. Pfister, Helv. chim. Acta 33, 568 (1950)
- 74) Y.T. Pratt in R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. VI, 377, J. Wiley and Sons, New York (1957)
- 75) K. Langheld, Chem. Ber. 42, 329 (1909)
- 76) A. Schönberg, R. Moubacher, Chem. Reviews 50, 261 (1952)
- 77) A. Scheibler, H. Neef, Chem. Ber. 59, 1500 (1926)
- 78) T. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkhofer, A. Schöberl, A. Wagner, H. Söll in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl., Bd. XI/2, 327 (1958)
- 79) Curtius, Jay, Journal für prakt. Chemie (2) 39, 44 (1888)

- 80) C.R. Hauser, A.G. Gillaspie, J.W. LeMaistre,
J. Amer. Chem. Soc. 57, 567 (1935)
- 81) L. Birkhofer, J. Hartwig, Chem. Ber. 87, 1189 (1954)
- 82) H. Fode, Dissertation, Marburg (1974)
- 83) M. Haake, B. Eichenauer, Arch. Pharm. 305, 644 (1972)
- 84) M. Nakagawa, T. Suzuki, T. Kawashima, T. Hino,
Chemical and Pharmazeutical Bulletin 20, 2413 (1972)
- 85) K. Lübke, E. Schröder, G. Kloss, Chemie und Biochemie
der Aminosäuren, Peptide und Proteine I, G. Thieme
Verlag, Stuttgart (1975)
- 86) S.P.L. Sörensen, A.C. Anderson, Chem. Zentralblatt
1908 II, 680
- 87) J. Goerdeler, B. Redies, Chem. Ber. 92, 1 (1959)
- 88) Hill, Robson, Biochem. J. 30, 246 (1936)
- 89) T.R. Williams, A. Nudelman, R.E. Booms, D.J. Cram,
J. Amer. Chem. Soc. 94, 4684 (1972)
- 90) R.A. Stephani, A. Meister, Tetrahedron Letters 26,
2307 (1974)
- 91) F.C. McKay, N.F. Albertson, J. Amer. Chem. Soc. 79,
4686 (1957)
- 92) M. Bergmann, L. Zerwas, Ber. dtsh. chem. Ges. 65,
1193 (1932)
- 93) D. Ben-Ishai, A. Berger, J. Org. Chem. 17, 1564 (1952)
- 94) H. Poisel, U. Schmidt, Ang. Chem. 88 (9), 295 (1976)
- 95) H. Sugano, M. Miyoshi, Bull.Chem. Soc. Jap. 46, 669 (1973)
- 96) C.J. Gray, A.M. Khoujak, Chem. Lett., 2647 (1969)

- 97) H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, Ang. Chem. 87, 877 (1975)
- 98) L. Birkhofer, E. Bierwirth, A. Ritter, Chem. Ber. 94,
821 (1961)
- 99) T. Wieland, R. Müller, E. Niemann, L. Birkhofer,
A. Schöberl, A. Wagner, H. Söll in Houben-Weyl, Metho-
den der org. Chemie, 4. Aufl., Bd. XI/2, 305 (1958)
- 100) A.D. Cross, Introduction to Practical Infra-Red
Spectroscopy, Butterworth, London (1960)
- 101) O. Bayer in Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie,
4. Aufl., Bd. VII/1, 453 (1954)
- 102) E. Pierson, M. Giella, M. Tishler, J. Amer. Chem.
Soc. 70, 1450 (1948)
- 103) B. Unterhalt, Organisch-Chemisches Halbmikro-Praktikum,
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart
(1976), S. 57

Lebenslauf

6.12.1947	geboren in Mennighüffen als Sohn des Apothekers Werner Pothmann und seiner Ehefrau Annegret, geb. Bolte
1.4.1954 - 31.3.1958	Volksschule in Bad Oeynhausen
1.4.1958 - 31.7.1967	Immanuel Kant Gymnasium in Bad Oeynhausen
14.7.1967	Abitur
1.9.1967 - 31.8.1969	Praktikum in der Bad Apotheke in Bad Oeynhausen
1.9.1969	Pharmazeutische Vorprüfung in Detmold
ab WS 1969/70	Pharmaziestudium in Marburg
13.10.1972	Pharmazeutische Prüfung in Marburg
10.11.1972	Approbation als Apotheker
1.12.1972 - 28.2.1973	Grundwehrdienst in der Bundeswehr
SS 1973	Teilnahme an Fortgeschrittenen-Praktika für Doktoranden
ab Juli 1973	Arbeit an der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Haake
seit 1.4.1975	wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Berndt, Böhme, Dehnicke, Dimroth, Ebel, Eger, Fischer, Haake, Hartke, Hartmann, Kating, Koranzky, Kriegelstein, List, Nultsch, Otto, Schiff, Schmitz, Seitz, Stuke, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn

